

**Diagnostische Aussagefähigkeit der Osteodensitometrie (DXA) bei histologisch gesicherter
renalder Osteodystrophie. Zusammenhang zwischen histomorphometrischen,
osteodensitometrischen und serologischen Parametern.**

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller- Universität Jena.

von Franziska Mikolayzak

geboren am 6. August 1982 in Suhl

Gutachter

- 1.
- 2.
- 3.

Tag der öffentlichen Verteidigung:

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	1
2.	Einleitung	4
2.1	Entwicklung und Bedeutung der chronischen Nierenerkrankung und der renalen Osteodystrophie in Deutschland	4
2.2	Definition der CKD	4
2.2.1	Pathophysiologie der CKD und Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT) und der ROD	5
2.2.2	Physiologie des Knochens	12
2.3	Klassifikation der ROD	17
2.4	Diagnostik und Therapie	22
3.	Ziele und Aufgabenstellung	26
4.	Methodik	27
4.1	Datensammlung und Studiendesign	27
4.2	Patienten	27
4.3	Untersuchungsparameter	29
4.3.1	Laborchemische Parameter des Knochenumbaus	29
4.3.2	Histomorphometrische Daten	30
4.3.3	Knochendichtemessung (DXA)	31
4.3.4	Datenaufbereitung	32
5.	Ergebnisse	34
5.1	Häufigkeit der histologisch klassifizierten Form der ROD insgesamt sowie in den drei Diagnosegruppen	34
5.1.1	Befunde der serologischen Parameter in den Gruppen CNI, TNI und NT	34
5.1.2	Serologische Parameter in den Gruppen OF, MOF, MUD, ARBD und NROP	37
5.1.3	Unterschiede der Laborparameter zwischen den Gruppen CNI, TNI und NT sowie zwischen den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP	39
5.2	Zusammenhang zwischen laborchemischen Parametern und histomorphometrischen Daten mittels Korrelation und Korrelationsanalyse	40

5.2.1	Zusammenhang zwischen intaktem Parathormon, alkalischer Gesamtphosphatase, Ostase, Calcitriol und Osteocalcin im Serum und den histomorphometrischen Parametern Oc.S/BS, ES/BS, OCS/BS, OS/BS und Ob.S/BS für die 3 Gruppen CNI, TNI und NT	40
5.3	T-Scores in den Gruppen CNI, TNI und NT und in den histologisch klassifizierten Untergruppen low – und high Turnover Osteodystrophie, MOF, OF, MUD, ARBD und NROP	46
5.3.1	Häufigkeitsverteilung der T- Scores in den Gruppen CNI, TNI und NT	46
5.3.2	T- Scores in den Gruppen LTO, HTO, MOF, OF, MUD, ARBD und NROP	49
5.3.3	Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen mittels Kruskal- Wallis- H- und Mann- Whitney- U- Test	52
5.4	Zusammenhang zwischen den T- Scores und den histomorphometrischen Parametern mittels Korrelation und Korrelationsanalyse	53
5.4.1	Zusammenhang zwischen den T- Scores an der Lendenwirbelsäule und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS	53
5.4.2	Zusammenhang zwischen den T- Scores am Schenkelhals und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und OcS/BS	54
5.4.3	Zusammenhang zwischen den T- Scores am gesamten Femur und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS	55
5.4.4	Zusammenhang zwischen den T- Scores am Trochanter major und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, Oc.S/BS und ES/BS	56
6.	Diskussion	57
7.	Schlussfolgerung	63
8.	Literatur	64

Anhang

Abkürzungsverzeichnis	77
Verzeichnis der Abbildungen	79
Verzeichnis der Tabellen	80

1. Zusammenfassung

Nahezu alle Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Form der renalen Osteodystrophie (ROD) [2]. Diagnostik und Therapie der CKD sowie Früherkennung und Behandlung der ROD sind die maßgebliche Chance auf steigende Lebensqualität sowie geringere Morbidität und Mortalität und somit von enormer Bedeutung im klinischen Alltag. Die histomorphometrische Untersuchung eines Beckenkammzylinders ist der Goldstandard in der ROD- Diagnostik.

Das Ziel dieser Studie ist zu prüfen, ob die invasive Knochenbiopsie durch die weniger invasiven Verfahren der Knochendichtemessung mittels DXA in Kombination mit den serologischen Parametern des Knochenstoffwechsels ersetzt werden kann.

Es wurden die Daten von 97 Patienten, davon 34 weibliche und 63 männliche Patienten, erfasst. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der renalen Osteodystrophie betrug das durchschnittliche Alter 51,6 Jahre (Min.: 17 Jahre, Max.: 84 Jahre).

Nach den histologischen Subgruppen hatten 63 Patienten eine Osteitis fibrosa (mild: MOF 24 Patienten, ausgeprägt: OF 39 Patienten), eine Osteomalazie lag bei keinem Patienten vor, 2 Patienten hatten eine gemischte urämische Osteodystrophie (MUD), 16 Patienten eine adyname renale Osteodystrophie (ARBD) und 16 Patienten eine nicht renal bedingte Osteodystrophie (NROP) (bei Biopaten, die einen Knochenvolumenmangel und/oder eine gestörte Spongiosastruktur aufwiesen, aber keine Zeichen einer ROD zeigten).

14 Patienten des Gesamtkollektivs waren parathyreoidektomiert. Zum Zeitpunkt der Biopsie erhielten 56 Patienten eine Vitamin D3- Behandlung und 20 Patienten eine Therapie mit Phosphatbindern.

Kriterien des Einschlusses waren:

- Renale Osteodystrophie als Diagnose mittels Beckenkammbiopsie gesichert,
- Knochendichtemessung mittels DXA,
- Laborparameter des Knochenstoffwechsels (iPTH, AP, BSAP, Ca, P, Krea, 25 OHD, 1.25 OH₂D, Osteocalcin),
- diese Untersuchungen mussten zeitgleich erfolgen (max. drei Monate Abstand).

Die statistische Analyse erfolgte mittels Korrelationsanalysen, Kruskal – Wallis - H-Test (als Test zum globalen Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Grundgesamtheiten) Mann – Whitney – U - Test (für Häufigkeitsunterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen) sowie der Ermittlung der Häufigkeitsverteilungen.

Hinsichtlich der histologisch klassifizierten Form der ROD innerhalb der drei Hauptdiagnosegruppen ergab sich folgendes Bild: Chronisch niereninsuffiziente Patienten (CNI): High Turnover Osteopathie (HTO)= 56% (23,3% MOF, 30% OF, 3% MUD), Low Turnover Osteopathie (LTO)= 23,3%(23,3% ARBD) und 20% non ROD. Dialysepatienten (TNI): HTO= 70% (24% MOF, 44% OF, 2% MUD), LTO= 14% (14% ARBD) und 16% non ROD.

Nierentransplantierte Patienten (NT): HTO= 76% (29% MOF, 47% OF, 0% MUD), LTO= 12%(12% ARBD) und 12% non ROD. Somit ist die Osteitis Fibrosa und deren milde Form die am häufigsten diagnostizierte Unterform der ROD, vor allem bei Dialyse- und nierentransplantierten Patienten.

Zwischen den Gruppen OF (Osteitis fibrosa) und ARBD (adynamie renale Knochenerkrankung) wurden mit $p= 0,035$ und OF/non ROD (nicht renal bedingte Osteodystrophie) mit $p= 0,044$ signifikante Unterschiede hinsichtlich des T- Scores an der LWS nachgewiesen (in der Gruppe OF signifikant niedriger als in den beiden anderen Gruppen).

Die Untersuchung der serologischen und histomorphometrischen Parameter auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang erbrachte für iPTH, AP, BAP, Osteocalcin und Calcitriol teilweise die erwarteten Ergebnisse. Mit dem höchsten Mittelwert von $325,7\text{pg/mL} \pm 325,1\text{pg/ml}$ ($n=27$) unterschieden sich die Patienten der Gruppe CNI sowohl von Gruppe TNI ($p= 0,004$) als auch von Gruppe NT ($p= 0,01$) signifikant. Weiterhin wurden in den Gruppen NT und TNI signifikante Korrelationen von iPTH und den histomorphometrischen Knochenabbauparametern ES/BS und Oc.S/BS berechnet. Für Oc.S/BS fand sich sowohl bei den Dialysepatienten ($r= 0,669$; $p= 0,0001$) als auch bei den Nierentransplantierten ($r= 0,688$; $p= 0,005$) ein mittlerer, nahezu hoher Zusammenhang mit der Höhe des iPTH- Spiegels im Blut. Ebenso ergab es sich für ES/BS: mit $r= 0,544$ ($p= 0,0001$) in Gruppe TNI zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang der beiden Variablen. Bei den Dialysepatienten zeigten sich in der

Korrelationsanalyse signifikante Ergebnisse für die Variablen OS/BS (Knochenanbauparameter) und Ostase ($r = 0,605$; $p = 0,005$; $n = 20$) und für Ob.S/BS (Knochenanbauparameter) und Ostase ($r = 0,711$; $p = 0,0001$; $n = 20$). Die Dialysepatienten zeigten signifikante Ergebnisse für die Variablen Osteocalcin und OS/BS ($r = 0,705$; $p = 0,002$; $n = 17$), für Ob.S/BS und Osteocalcin ($r = 0,785$; $p = 0,0001$; $n = 17$), für ES/BS (Knochenabbauparameter) und Osteocalcin ($r = 0,628$; $p = 0,007$; $n = 17$) und für Osteocalcin und Oc.S/BS (Knochenabbauparameter) ($r = 0,699$; $p = 0,002$; $n = 17$). Die Mittelwerte für Calcitriol waren in der Gruppe der Nierentransplantierten innerhalb des Normbereiches ($40,4 \pm 19,6 \text{ pg/ml}$; $n = 12$). Sowohl die Dialyse- ($13,2 \pm 6,4 \text{ pg/ml}$; $n = 29$) als auch die Prädialysepatienten ($11,7 \pm 8,5 \text{ pg/ml}$; $n = 15$) zeigten Mittelwerte unterhalb des Normbereiches. Signifikante Unterschiede bzw. signifikante Korrelationen mit histomorphometrischen Knochenan- und -Abbauparametern zeigten sich nicht.

Zwischen den Gruppen CNI<NT ($p = 0,001$) und TNI<NT ($p = 0,0001$) konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Calcitriolspiegels nachgewiesen werden.

Die Kombination von DXA und Laborparametern war gegenüber den histomorphometrischen Parametern nicht relevant.

Die fehlende Aussagekraft der DXA über den Typ der renalen Osteodystrophie, wie es in dieser Studie ermittelt wurde, ist sicher multifaktoriell bedingt. Aufgrund der Aufteilung des Patientenkollektivs in die histologisch klassifizierten kleinen Untergruppen sowie der großen Streuung der Messwerte ist die Aussagekraft insgesamt eingeschränkt.

Zudem ist von Bedeutung, dass alle Verfahren zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes quantitative Methoden sind, die keinerlei Aussage über die Knochenstruktur zulassen.

Die Knochendichtemessung mittels DXA lässt keinen Rückschluss von der Knochenmineraldichtereduktion auf die Form der ROD zu. Die Histomorphometrie ist weiterhin Goldstandard in der ROD- Diagnostik.

2. Einleitung

2.1 Entwicklung und Bedeutung der chronischen Nierenerkrankung und der renalen Osteodystrophie in Deutschland

Die Zahl chronisch nierenkranker Patienten in Deutschland hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Betrachtet man den Zeitraum von 1995 – 2005, zeigt sich laut QuaSi- Niere (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie) [1] folgendes Ergebnis: In der Altersklasse der über 65-jährigen ist die Anzahl der Dialysepatienten um 53 % und die der Nierentransplantierten um 78% angestiegen. Im Jahr 2005 lag die Prävalenz bei 279 Dialysepatienten und 288 Nierentransplantierten pro Millionen Einwohner in Deutschland. Diabetes mellitus Typ II und Hypertonie stellen die häufigsten Ursachen in den Industrieländern dar.

Nahezu alle Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (chronic kidney disease, CKD) entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine Form der renalen Osteodystrophie (ROD) [2]. Diagnostik und Therapie der CKD sowie Früherkennung und Behandlung der ROD sind die maßgebliche Chance auf steigende Lebensqualität sowie geringere Morbidität und Mortalität und somit von enormer Bedeutung im klinischen Alltag.

2.2 Definition der CKD

Laut Definition der National Kidney Foundation [24] müssen folgende Bedingungen erfüllt sein, um die Diagnose „chronische Nierenkrankheit“ stellen zu können:

1. Nachweis von Eiweiß (Proteinurie) oder Albumin (Mikroalbuminurie) im Urin, oder
2. Abfall der GFR (glomeruläre Filtrationsrate) unter 60% der Norm, oder
3. Nachweis krankhafter Veränderungen der Nieren in bildgebenden Verfahren und
4. Anhalten dieses Zustandes für mehr als drei Monate.

Die Einteilung in die Stadien I-V erfolgt anhand der GFR nach KDOQI :

- Stadium I - Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion und nachweisbarer Proteinurie bzw. krankhaftem Befund in einem bildgebendem Verfahren (GFR > 89 ml/min/1,73m², Serumkreatinin bis 96,8µmol/l).
- Stadium II - milde Nierenfunktionseinschränkung und nachweisbare Proteinurie bzw. krankhafter Befund in einem bildgebendem Verfahren (GFR 60-89 ml/min/1,73m², Serumkreatinin bis 528µmol/l).

- Stadium III - (Präterminale Niereninsuffizienz) Nierenkrankheit mit moderater Nierenfunktionseinschränkung (GFR 30-59 ml/min/1,73 m², Serumkreatinin bis 880 µmol/l) und leicht bis mäßiggradiger urämischer Symptomatik.
- Stadium IV - (Terminale Niereninsuffizienz) Nierenkrankheit mit schwerer Nierenfunktionseinschränkung (GFR 15-29 ml/min/1,73 m², Serumkreatinin über 880µmol/l) mit dem Vollbild der Urämie.
- Stadium V - chronisches Nierenversagen mit einer GFR < 15 ml/min/1,73 m² oder Nierenersatzverfahren. In den Stadien III bis V gründet sich die Diagnose ausschließlich auf eine GFR unter 60 ml/min/1,73 m².

2.2.1 Pathophysiologie der CKD und Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus (SHPT) und der ROD

CKD

Endpunkt vieler chronischer Erkrankungen mit Nierenbeteiligung ist der irreversible Untergang funktionsfähiger Nephrone. Wie bereits erwähnt sind diese Erkrankungen in den Industrieländern vor allem der Diabetes mellitus Typ II und die arterielle Hypertonie. Weitere häufig diagnostizierte Grunderkrankungen bei Beginn einer Nierenersatztherapie sind die chronische Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis, Zystennieren, Systemerkrankungen und angeborene Krankheiten. [1]

Die Minderung der Nephronzahl führt zunächst zu einer Steigerung der renalen Durchblutung mit Erhöhung des renalen Plasmaflusses (Hyperfiltration) und einer Hyperperfusion sowie später zu einer Hypertrophie verbleibender Nephrone. Diese physiologischen Maßnahmen zur Aufrechterhaltung der GFR münden nach Überschreiten einer gewissen Hyperfunktion in den irreversiblen Nephronuntergang und damit letztlich in der terminalen Niereninsuffizienz. [3][4]

Der stetige Abfall der GFR führt zu Dysregulationen im Wasser-, Elektrolyt-, Säure/Basen- und Hormonhaushalt sowie zu einer verminderten Entgiftungsleistung.

Die Harnstoffretention stellt das erste klinische Problem dar. Wasser-, Elektrolyt- und Säure- /Basenhaushalt dekomensieren später. Das Gesamtkörpennatrium nimmt in Abhängigkeit von der Diuresemenge und der tubulären Funktion zu. Kalium wird

zunächst verstärkt im distalen Tubulus ausgeschieden. Später besteht die Gefahr der Hyperkaliämie, bedingt durch die metabolische Azidose und die verminderte Diurese. Die metabolische Azidose entsteht sowohl durch eine verminderte Ausscheidung von Wasserstoffionen als auch durch eine verringerte Resorption von Bikarbonat im proximalen Tubulus bei stark eingeschränkter GFR.

Sehr früh kommt es zu Störungen im Vitamin D- Stoffwechsel (25 OH und 1,25(OH)₂-Mangel) mit folgendem Anstieg des PTH (sekundärer Hyperparathyreoidismus) (siehe Abb. 1) und später zu Störungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel (Hypokalzämie, Hyperphosphatämie) [5][6]. Die renale Osteodystrophie entwickelt sich ab einer GFR von weniger als 60- 40 ml/min und liegt bei nahezu allen Dialysepatienten vor [2][7].

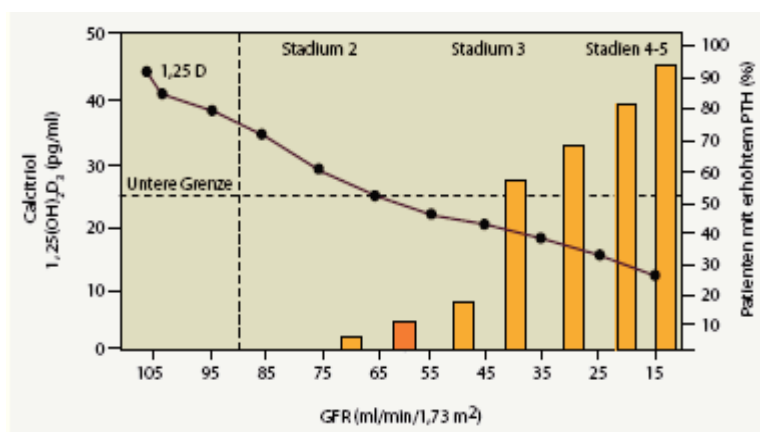


Abb. 1 ▲ Abnahme der renalen Calcitriolsynthese mit zunehmender Niereninsuffizienz und Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus

nach P.M. Jehle 2009

SHPT und ROD

Die CKD ist assoziiert mit unterschiedlichen Graden des SHPT, wobei die Nebenschilddrüsenfunktion den Haupteinflussfaktor für die Entwicklung des Subtyps der ROD darstellt [8].

Schon bei geringer Niereninsuffizienz (GFR < 80 ml/min) fallen der Calcidiol- und besonders der Calcitriolspiegel ab, bevor Parathormon (PTH) im Serum ansteigt [9][10][11]. Levin et al. [12] untersuchten die Prävalenz von Veränderungen des Phosphat-, Kalzium-, Vitamin D- und Parathormonhaushaltes bei Patienten mit

reduzierter Nierenfunktion. Während die Kalzium- und Phosphatwerte im Median bis zu einem Abfall der errechneten GFR (eGFR) $<20 \text{ ml/min/1,73m}^2$ innerhalb der Norm lagen, stiegen die PTH- Werte wesentlich früher an (ab $\text{GFR} < 80 \text{ ml/min/1,73m}^2$).

Calcitriol:

Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D, wird vom proximalen Tubulus nach Reabsorption von Calcidiol und des dazugehörigen Bindungsproteins aus der Tubulusflüssigkeit über einen megalinabhängigen Mechanismus [13] und Konversion durch die 1- Alpha- Hydroxylase freigesetzt. Sowohl eine Hypokalzämie als auch PTH erhöhen die Aktivität dieses Enzyms. Eine Hyperphosphatämie und der Fibroblast-Growth- Factor (FGF 23) hemmen die 1- Alpha- Hydroxylase. Aktives Vitamin D zirkuliert im Blut an Vitamin- D bindenden Proteinen. An den Zielzellen erfolgt die megalin- und cubilinabhängige Internalisierung. Im Zellinneren bewirkt die Assoziation mit Vitamin D- Rezeptoren (VDR) die Modulation verschiedener Gene [11]. VDR befinden sich auf 60 verschiedenen Zelltypen und beeinflussen über 200 Gene [6]. Zielorgane sind unter anderem Darm, Knochen, Nebenschilddrüse, Niere, Makrophagen, Monozyten, T- Lymphozyten, Keratinozyten, Muskel- und Nervenzellen. Calcitriol erleichtert die Kalziummobilisation aus dem Knochen, steigert die Kalziumreabsorption aus Tubulusflüssigkeit und Darm und hemmt die Biosynthese von Parathormon. Am Knochen bewirkt es eine Förderung der Osteoblastendifferenzierung. Diese Differenzierung ist entscheidend für die Fähigkeit der Osteoblasten, die gebildete Matrix zu mineralisieren. Hieraus resultiert, dass ein Calcitriolmangel am Knochen zu einer überwiegenden Störung der Knochenmineralisation führt. Aktives Vitamin D fördert bei weiteren Zelllinien deren Differenzierung und entfaltet antiproliferative Effekte [14].

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigt sich sowohl eine verringerte Dichte des VDR als auch eine geringere Affinität dieses Rezeptors für Vitamin D. Zum einen wird das urämische Milieu dafür verantwortlich gemacht [15]. Zum anderen wurde gezeigt, dass ein ausreichend hohes Serumkalzium notwendig ist, damit Calcitriol den VDR hinaufregulieren kann. Die reduzierte Expression des VDR sowie die Calcitrioldefizienz sind vor allem in hyperplastischen Nebenschilddrüsen (vor allem mit nodulärer Hyperplasie) zu finden sind [2][16][17]. Ebenso scheint die Reduktion der hemmenden Wirkung des VDR auf die PTH- Synthese (Regulation der PTH- mRNA- Expression) eine Rolle bei der Entstehung der Nebenschilddrüsenhyperplasie zu spielen.

Aufgrund des Mangels an stabilen Zelllinien ist ein in vitro- Nachweis der Wirkungen von Vitamin D auf die Nebenschilddrüse kaum möglich. Eine Studie an genetisch modifizierten Mäusen kam zu dem Schluss, dass Vitamin D- abhängige Wege bei der Entstehung einer Nebenschilddrüsenhyperplasie eine sekundäre Rolle spielen. Bedeutender sei die Wirkung des Kalzium- Sensing- Rezeptors (CSR) [18][19][20][21].

Kalzium:

Die biologisch wirksame Form des Gesamtkalziums im Körper (1000-2000g) ist das freie ionisierte Kalzium. Dieses macht lediglich 2% des Gesamtkalziums (ca. 98% sind im Knochen gebunden) aus, wird allerdings in extrem engen Grenzen reguliert, da schon geringste Abweichungen viele physiologische Prozesse massiv beeinflussen. Sehr dominant in diesem Regelkreis ist der Kalzium- Sensing- Rezeptor (CSR) der Nebenschilddrüse. Erstmals von Brown und Hebert im Jahr 1993 beschrieben, werden durch den CSR über G- Protein vermittelte Signaltransduktionswege direkt die PTH- Sekretion, die pre- pro PTH- Genexpression, die PTH- mRNA Expression und die Hyperplasie der Nebenschilddrüse beeinflusst [22]. Niedrige Serumkalziumspiegel führen zu einer verminderten Aktivität und Expression des CSR.

Eine Hypokalzämie stabilisiert weiterhin die PTH- mRNA, indem zytosolische Proteine an die mRNA binden und so durch Interferenz mit Endopeptidasen den Abbau verhindern [23]. Ergebnis ist eine erhöhte PTH- Synthese.

Die verminderte Aktivität und Expression des CSR führen hingegen zu einer pulsatilen PTH- Sekretion. Über Beeinflussung von Kalziumtransportmechanismen im distalen Nephron sowie dem Austausch von Kalzium zwischen Plasma und dem labilen Kalziumpool im Knochen steigt der Serumkalziumspiegel innerhalb weniger Minuten bis Stunden an [11][22][6]. Ebenso führt die PTH- vermittelte Aktivitätssteigerung der 25- Hydroxy- Vitamin D- 1-Alpha- Hydroxylase zur Erhöhung des Serumkalziums.

Die genannten Regulationsmechanismen deuten auf einen Zusammenhang zwischen Hypokalzämie bei CKD und dem Anstieg der PTH- Sekretion und – Synthese hin. Weitere dysregulierte Prozesse sind bei der CKD an der Entstehung des SHPT beteiligt. Wie oben beschrieben bleiben die Serumkalziumwerte sehr lange im Normbereich, auch wenn die GFR- Werte weit gefallen sind und ein SHPT besteht. Zudem war es in einem Schlüsselexperiment nicht möglich die Entwicklung eines SHPT bei CKD durch Kalziumgabe zu verhindern [25].

Allerdings können Dysregulationen im Rahmen einer CKD wie die niedrige Expression des PTH- Rezeptors in Zielorganen, Veränderung in der Signaltransduktionskaskade (z.B. sRANKL- Osteoprotegerin- Achse [26]) sowie die Akkumulation von interferierenden inaktiven PTH- Fragmenten zur Notwendigkeit höherer PTH- Werte führen, um den Serumkalziumspiegel aufrecht erhalten zu können [6]. In der Pathogenese der Nebenschilddrüsenhyperplasie spielt die Fehlregulation des CSR eine wichtige Rolle [27]. In einem Experiment wurden gesunden Probanden Kalziuminfusionen verabreicht und der maximale Abfall des PTH- Spiegels bis auf einen nicht unterdrückbaren Wert bestimmt [28]. Bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus war dieser Wert deutlich erhöht und korrelierte positiv mit der Nebenschilddrüsengröße [29].

Parathormon:

Parathormon ist ein Peptidhormon, das aus 84 Aminosäuren (1- 84 PTH, intaktes Parathormon, iPTH) besteht und in den Zellen der Nebenschilddrüse produziert wird. Die Biosynthese erfolgt über eine Prä- Pro- Hormonvorstufe. Nach Abspaltung der N-terminalen Signalsequenz entsteht das Pro- PTH, welches im Golgi- Apparat in das iPTH umgewandelt wird. Nach Bindung an adäquate Rezeptoren (PTHr1, PTHr2) in Knochen und Niere, führt es zur Erhöhung des Serumkalziumspiegels. Beteiligt an der Regulation der PTH- Produktion und Freisetzung sind Kalzium, Phosphat, Vitamin D und Magnesium.

Im Blut zirkulieren neben dem intakten PTH (iPTH, 1- 84 PTH) weitere hormonaktive Fragmente: 7- 84 PTH, C- terminales 1- 24 PTH und 34- 84 PTH. Hauptsächlich das Fragment 7- 84 PTH korreliert gut mit einer knochenanabolen Wirkung [11]. Während also iPTH (= Adenylatzyklase- aktivierendes PTH, CAP) zur Kalziumfreisetzung aus dem Knochen führt, hemmt das C- terminale 7- 84 PTH (Adenylatzyklase- inhibierendes PTH, CIP) die Knochenresorption und damit die kalzämische Wirkung von iPTH [30]. 1- 84 PTH und 53- 84 PTH induzieren an den Osteoklasten die Kathepsin K- Synthese (Kat K; lysosomale Cysteinprotease, die sich vor allem in Osteoklasten befindet und verantwortlich für den Abbau von Knochenmatrix (90 % Kollagen I) ist). Somit führen sie zum Knochenabbau mit Kalzium- und Phosphatfreisetzung und hemmen an der Niere die Phosphatreabsorption. Dementsprechend steigt der Serumkalziumspiegel an und der Phosphatspiegel sinkt. Die Kat K- Freisetzung wird ebenfalls durch Zytokine wie Interleukin 6 (Il- 6), Il- 11 und

den „granulocyte macrophage colony- stimulating factor“ (GM-CSF) getriggert. Weiterhin induziert 1-84 PTH in den Osteoblasten die Synthese der Zytokine „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL) und „macrophage colony- stimulating factor“ (M-CSF). Diese wiederum aktivieren Prä- Osteoklasten, die selbst keinen PTH- Rezeptor besitzen, zur Differenzierung in Osteoklasten.

PTH spielt somit eine dominante Rolle im Knochenremodelling, es steigert den Knochenumbau (Turnover). Allerdings liegt bei Patienten mit CKD eine Endorganresistenz am Knochen gegenüber PTH vor. Es werden somit bei CKD Patienten im Stadium 3-5 weitaus höhere PTH- Spiegel benötigt um einen normalen Knochenstoffwechsel aufrechtzuerhalten [8]. In Abhängigkeit von der Nebenschilddrüsenfunktion entstehen die unterschiedlichen Formen der ROD [31]. Niedrige PTH- Spiegel sind assoziiert mit einer „low turnover bone disease“ oder einem adynamen Knochen, hohe PTH- Spiegel bei SHPT sind verbunden mit einer „high bone turnover bone disease“ und Osteitis fibrosa [32].

Phosphat:

Von den 1000g Gesamtkörperphosphat befinden sich 850g im Knochen. 15 % sind im Serum an Proteine gebunden. Unter normalen Bedingungen wird die Phosphatkonzentration vor allem durch die Ernährung reguliert. Hierbei spielt unter anderem das renale proximal tubuläre System eine Rolle. Während normalerweise 10-15 % des glomerulär filtrierten Phosphates ausgeschieden werden, kommt es bei phosphatreduzierter Diät zur massiven Reduktion dieses Anteils. Lokale Faktoren aktivieren den Typ 2- natriumabhängigen Phosphattransporter der Niere und führen damit zur verringerten Phosphaturie. Die Regulation der Phosphathomöostase ist zudem von systemischen Faktoren abhängig. Die Hypophosphatämie fördert die Synthese der renalen 1- Alpha- Hydroxylase. Eine Hyperphosphatämie induziert die PTH- Synthese, hemmt die renale 1- Alpha- Hydroxylase und reduziert die Calcitriolbildung. Hohe PTH- Spiegel reduzieren die proximal tubuläre Natrium- Phosphat- Kotransporter- Aktivität und deren Expression [33], sodass normalerweise nach PTH- vermittelter Zunahme der Calcitriolsynthese das Serumphosphat im Normbereich gehalten wird. Zudem führt die verstärkte Kalzium/Phosphatkomplexbildung bei Hyperphosphatämie zur Hypokalzämie mit PTH- Anstieg.

Phosphat wird genau wie Kalzium bei Niereninsuffizienz so gut reguliert, dass erst im Stadium IV messbare Abweichungen von der Norm auftreten. Beteiligt daran ist der SHPT sowie der wesentliche Mediator FGF 23. Das Peptid wird primär von Osteozyten nach Kontakt mit hohen Phosphatkonzentrationen sezerniert und hemmt den natriumabhängigen Phosphatkotransporter im Bürstensaum des proximalen Tubulus. Eine starke Phosphaturie ist die Folge [11]. FGF 23 reduziert die Calcitriolproduktion und die PTH- Serumspiegel [34]. Calcitriol wiederum erhöht die FGF 23- Sekretion nach Bindung an Chondrozyten; eine Hyperkalzämie wirkt ebenfalls stimulierend auf FGF 23 [35][36]. FGF 23 bindet über den FGF- Rezeptor 1c, nur im Zusammenspiel mit Klotho, an die Nebenschilddrüse und führt zur Abnahme der PTH- mRNA-Konzentration und Sekretion [37]. Klotho ist ein Proteohormon, welches als Co-Rezeptor an unterschiedliche Rezeptoren für FGF bindet und vermutlich die spezifische Wirkung des FGF Subtyps vermittelt. In einem Experiment an Mäusen wurde gezeigt, dass die Tiere, die mit monoklonalen Antikörpern gegen Klotho behandelt wurden, nicht mehr auf FGF 23 ansprachen [107][108].

Bei der CKD steigen die FGF 23- Spiegel sehr früh an, verhindern jedoch nicht den PTH- Anstieg. Es liegt eine gestörte Interaktion vor [38]. Ein Grund ist möglicherweise eine reduzierte Klotho- FGF- Rezeptorkomplex- Expression im hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebe [39][40][41].

Eine direkte Wirkung von Phosphat auf die Nebenschilddrüse ist definiert: es führt zu einer verstärkten Expression des pro- proliferativen „transforming growth factors a“, während eine Phosphatrestriction Zellzyklusinhibitoren wie p21 aktiviert; auch unabhängig vom Calcitriolspiegel [42][43].

Letztlich beruht der SHPT im Wesentlichen auf drei Veränderungen:

- 1) Zunahme der PTH- Sekretion durch einzelne Zellen
- 2) Zunahme der PTH- Produktion pro Zelle durch eine verstärkte Genexpression und zelluläre Hypertrophie
- 3) Zunahme der Zellzahl in der Nebenschilddrüse. [22][6]

In frühen Stadien der CKD kann durch den SHPT der Kalzium- und Phosphatstoffwechsel im Normbereich gehalten und ein normaler Knochenstoffwechsel aufrechterhalten werden.

Es existieren verschiedene Theorien bezüglich des Ausgangspunktes und Initiators sowie zum Verlauf des SHPT mit ROD bei CKD. Eine Theorie stellt die Hyperphosphatämie (direkte Wirkung auf die PTH- Produktion) mit Bildung von Kalzium/Phosphatsalzen und entstehender Hypokalzämie in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Eine andere Theorie geht von einer Osteoblastenfunktionsstörung bei CKD aus [44]. Grund dafür scheint das BMP- 7 („bone morphogenetic protein 7“) zu sein, welches bei Niereninsuffizienz in deutlich verringerter Konzentration vorliegt. In einem Experiment konnte durch seine Substitution sowohl ein erhöhter als auch ein verringerter Knochenstoffwechsel normalisiert werden. Dies lässt vermuten, dass eher eine Störung der Osteoblastenreifung als eine Proliferationsstörung bei Patienten mit ROD vorliegt [45]. Da PTH lediglich Osteoblastennachkommen aktiviert, nicht jedoch deren Differenzierung, sind sehr hohe Konzentrationen nötig, um einen adäquaten Turnover zu gewährleisten.

Nicht zu vergessen in der Entstehung der ROD ist die Urämie- assoziierte metabolische Azidose. Sie tritt vor allem ab einer GFR < 40ml/min auf. Im sauren Milieu beginnen die Auflösung der Knochenmineralsubstanz und die Resorption durch Osteoklasten. Weiterhin wird die Knochenanabole Wirkung der Osteoblasten bei Azidose gehemmt und die Aktivität der Osteoklasten gesteigert; die Freisetzung von Phosphat und Carbonaten sind die Folgen [46][47].

2.2.2 Physiologie des Knochens

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt der Knochen ständigen Umbauprozessen (Remodelling), abhängig von körperlicher Belastung und dem Zusammenspiel zellulärer Mediatoren. Im Mittelpunkt stehen Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten sowie Zellen des Monozyten/Makrophagensystems, T- Zellen, Angioblasten und Fibroblasten. Proinflammatorische Zytokine aktivieren eher Osteoblasten, die Zytokine Il-6, Il-11, MCSF, GMCSF und RANKL aktivieren Osteoklasten. Die renale Osteodystrophie beschreibt die Knochenbeteiligung bei Niereninsuffizienz und beruht auf einer Dysbalance im Remodelling.

Die Knochensubstanz besteht aus Osteozyten (von Osteoid eingemauerte Osteoblasten), welche über Zellfortsätze miteinander verbunden und in die Knochenmatrix eingebettet sind. 70% der Knochenmatrix setzen sich aus anorganischem Material zusammen (vor allem Hydroxylapatit), 20% sind organisches Material, letztlich verbleiben 10% Wasser. Das organische Material wird zu 95% vom Kollagen Typ I gebildet, 5% sind unter anderem Proteoglykane, Osteonectin, Osteocalcin und Osteopontin (s.u). Über ein eigenes Blutgefäßsystem wird der Knochen mit Nährstoffen versorgt. Die äußere Haut, die den Knochen umgibt, ist das Periost.

Im menschlichen Körper findet man zwei Arten von Knochen:

- Geflecht- bzw. Faserknochen
- Lamellenknochen.

Der Geflechtknochen besteht aus unregelmäßig angeordneten Osteozyten und grob gebündelten und unregelmäßig verlaufenden Kollagenbündeln, ist sehr gut durchblutet aber schlechter mineralisiert als der Lamellenknochen. Er ist zugfest und biegungselastisch. Dieser Knochen entsteht vor allem bei der Knochenheilung.

Der Lamellenknochen, aus dem die meisten menschlichen Knochen bestehen, zeigt eine dichte äußere Schicht, die Substantia corticalis/compacta sowie eine schwammartige, aus fein gegliedert verlaufenden Knochenbälkchen bestehende innere Schicht, die Substantia spongiosa. In langen Röhrenknochen findet sich die Markhöhle mit Knochenmark. Osteozyten und Kollagenfibrillen liegen hoch geordnet vor, der Knochen ist stabil und zugfest. [129]

Die Wechselwirkungen zwischen Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten stehen beim Knochenremodelling im Vordergrund: (Abbildung 2)

Mechanosensible Osteozyten- Membranrezeptoren in den Canaliculi reagieren auf Scherkräfte, die bei Krafteinwirkung auf den Knochen beziehungsweise bei Deformation auftreten. Die Fortsätze der Osteozyten sind untereinander mittels „gap junctions“ verbunden. Bei Knochenbelastung kommt es in den Canaliculi zu Scherbewegungen extrazellulärer Flüssigkeit. Diese werden von den Osteozyten gemessen und bewirken die Bildung knochenaufbauender Substanzen.

Osteoblasten entstehen aus Osteoblasten- Vorläuferzellen, welche sich im Knochenmark und der inneren Schicht des Periostes befinden. Wachstumsfaktoren (zum Beispiel BMP- 7 und BMP- 2), FGF und PDGF induzieren die Differenzierung der

Vorläuferzellen zu Osteoblasten. Die Osteoblasten produzieren weiches (unmineralisiertes) Osteoid, welches Hydroxylapatit anreichert und seine Festigkeit letztlich durch die Einlagerung von Kalziumphosphat erhält. Im Wesentlichen besteht das Osteoid aus Kollagen- Fibrillen Typ I. Weitere von Osteoblasten produzierte Bestandteile sind Kollagen- Fibrillen Typ V (Regulation der Kollagen- Fibrillen Typ I), Osteocalcin (von reifen Osteoblasten produziertes, Vitamin K- abhängiges, kalziumbindendes Protein, dessen Bildung durch Vitamin D3 induziert wird und welches die überschüssige Knochenmineralisierung hemmt), Proteoglykane (haben unterschiedliche Funktionen: Regulation der Kollagenfibrillenbildung, Hemmung der Mineralisierung, Bindung von TGF- β (Zytokin, welches Zelldifferenzierung und Zellproliferation initiiert) in der Matrix, Haftung der Osteoblasten an der Matrix), Matrix- GLA- Proteine (Vitamin K- abhängig, hemmen überschüssige Mineralisierung, auch im Weichteilgewebe), Osteoprotegrin (Glykoprotein, welches an RANKL bindet und somit die RANK/RANKL Interaktion hemmt – Hemmung der Aktivierung und Proliferation von Osteoklasten), Osteopontin (ermöglicht die Zelladhäsion und hemmt die Hydroxylapatitbildung), Bone Sialprotein (von Osteoblasten und Osteoklasten gebildet, initiiert die Hydroxyapatitkristallisation und die Mineralisierung der Matrix), Osteonectin (Glykoprotein, welches die Zellmigration fördert und die Mineralisierung hemmt), Fibronectin (Glykoprotein, welches die Zelladhäsion und die Zellmigration fördert) und Metalloproteinasen (Matrixabbau). [48] [11]

Während ihrer zweiten Reifungsstufe bilden die Osteoblasten die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BSAP). Sie ist verantwortlich für den Einbau von Kalziumphosphatkristallen in die weiche Matrix, wahrscheinlich durch den Abbau von lösungsstabilisierendem Pyrophosphat. Prokollagen-I-Propeptide ('Extensionspeptide' - karboxy - und aminoterminal, abgekürzt PICP und PINP) sind Bruchstücke aus Kollagen-Vorläufermolekülen, die von Osteoblasten während ihrer ersten Reifungsstufe gebildet werden. [49]

Neben der Regulation knochenanaboler Prozesse kommt den Osteoblasten auch eine regulatorische Funktion der Osteoklasten zu. Sie exprimieren RANKL („receptor activator of nuclear factor kappa B ligand“), welches an RANK der Osteoklastenvorläuferzellen bindet und produzieren M- CSF (Makrophagen- Kolonie stimulierender Faktor), welches an den c-fms („colony-stimulating factor 1 receptor“) bindet.

der mononucleären Vorläuferzellen der Osteoklasten bindet. Beide Prozesse sind unerlässlich für die Osteoklastendifferenzierung, -reifung und -aktivierung.

Osteoklasten entstehen durch die Fusion mehrerer Zellen des mononukleären-phagozytären- Systems (MPS) des Knochenmarks. Mehrkernige Riesenzellen mit hoher Konzentration an Vesikeln und Vakuolen sind das Ergebnis. Diese Ausdifferenzierung zu Osteoklasten ist durch die Expression von RANK (ein Membranprotein, welches an der Oberfläche von Osteoklasten, monozytären Osteoklastenvorläuferzellen und dendritischen Zellen exprimiert wird) auf der Oberfläche von monozytären Osteoklastenvorläuferzellen und der Bindung des von Osteoblasten und Stromazellen exprimierten RANK Liganden möglich. RANKL ist ein Zytokin aus der Familie der Tumor Nekrose Faktoren. Über komplexe zelluläre Mechanismen entfaltet der RANK/RANKL- Komplex eine antiapoptotische Wirkung (Aktivierung der AKT/PKB-Kinase). [109] Eine Hemmung von RANKL und somit des Knochenabbaus erfolgt durch Osteoprotegerin und Östrogen. Seine Expression wird aktiviert durch Caltitriol-VDR- Komplexe in Osteoblasten [50].

Osteoklasten befinden sich an der Knochenoberfläche in Resorptionslakunen (Howship-Lakunen). Angelockt durch Chemotaxis gelangen sie mit amöboiden Bewegungsmustern an ihren Zielort (Mikrofrakturen, Inflammation). Der apikale Osteoklastenpol ist dem Knochen zugewandt und besitzt zentral einen vesikelreichen, stark gefalteten Bürstensaum („ruffled border“). Dieser ist der eigentliche Ort der Knochenresorption. Weiter peripher findet man den aus Integrinen bestehenden Adhäsionsapparat. Hier liegt ein enger Kontakt zwischen Knochen und Osteoklast (sealing zone) vor. Durch einen aktiven Protonentransport findet sich in diesem Bereich ein saurer pH- Wert (4,5). Dieser ist Voraussetzung für den Abbau der mineralisierten Matrix.

Die Expression von proteolytischen Enzymen, z.B. TRAP („tartrate resistant acid phosphatase“) und Kathepsin K, ermöglicht den Abbau der organischen und anorganischen Knochensubstanz. Die dabei frei werdenden Fragmente (z.B. Kollagen) werden phagozytiert, abgebaut und ausgeschieden. Hydroxyprolin wird zu 10% über den Harn ausgeschieden. Desoxy- Pyridinolin (DPD) und andere Pyridinolin-Querverbindungen sind verantwortlich für die Stabilisierung der reifen Kollagen- und Elastinstruktur. Sie werden beim Matrixabbau frei und zu ca. 40% mit dem Harn

ausgeschieden. Telopeptide (C- und N- Terminale Kollagenbruchstücke) sowie Hydroxylysinglykoside (Kollagenspezifische Aminosäuren) gelangen rasch in den Blutkreislauf und können somit im Serum oder Plasma nachgewiesen werden.

Eine Aktivierung der Osteoklasten wird über folgende Faktoren erreicht: Calcitriol, PTH, T₃, Prostaglandin E₂, Dexamethason, Interleukin 6 und mehrere Zytokine. Eine antiresorptive Wirkung zeigen Östrogene und Calcitonin.

[51][52][53][54][55]

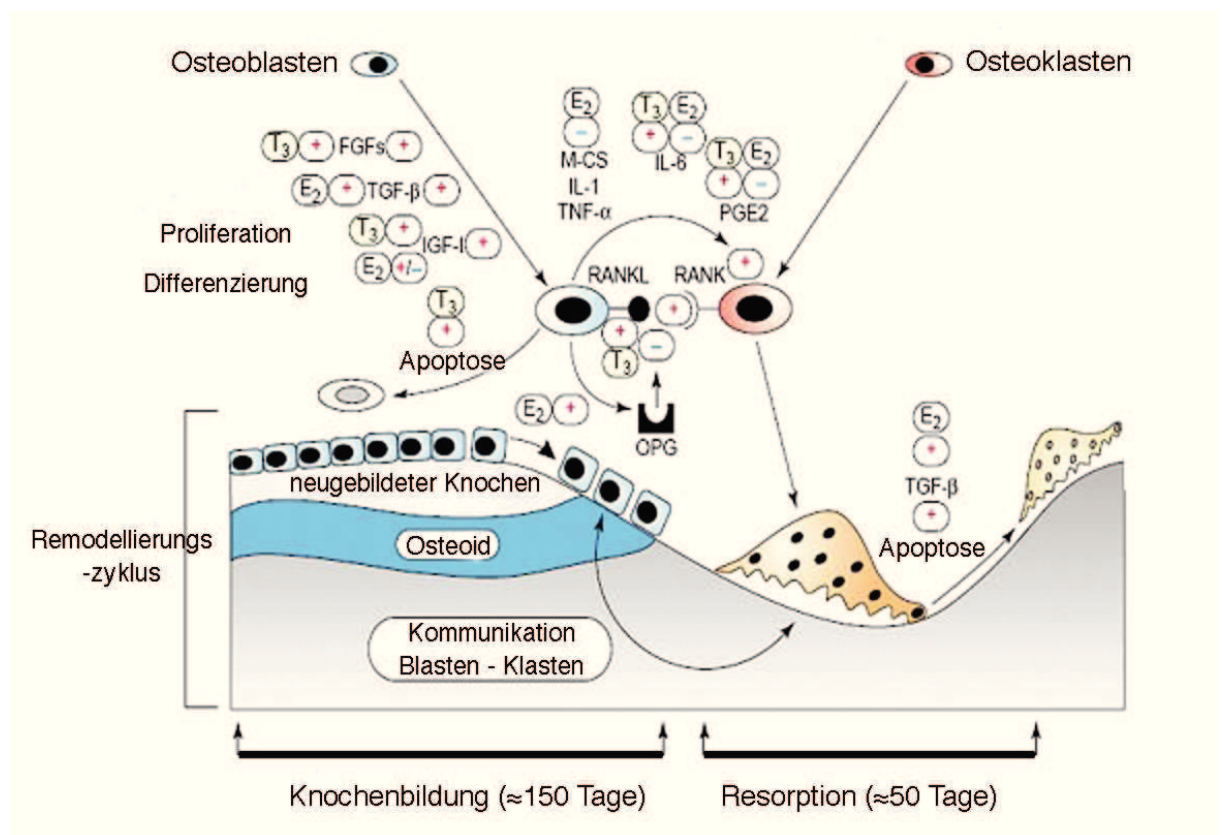


Abbildung 2: Mechanismen und Dauer des Remodellierungszyklus am Knochen.

Nach Helmut G. Hinghofer-Szalkay [128]

E, T = Östrogen, Testosteron; FGF = fibroblast growth factor; IGF = insulin-like growth factor; IL = Interleukin; M- CS = macrophage colony stimulating factor; OPG = osteoprotegerin; PGE₂= Prostaglandin E₂; RANK = receptor activator of nuclear factor kappa B; RANKL = RANK Ligand; TGF = transforming growth factor; TNF= Tumornekrosefaktor

2.3. Klassifikation der ROD

Der Begriff renale Osteodystrophie beschreibt die Knochenmorphologie im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung. Die unterschiedlichen pathophysiologischen Effekte auf den Knochenstoffwechsel führen zu einem Spektrum möglicher Reaktionsformen. Insgesamt ist eine Dysbalance im Remodelling mit Zunahme der Osteoklastenzahl und Auflockerung der subchondralen Knochenlamelle sowie Bildung von Akroosteolysen zu verzeichnen. Durch die überproportionale Knochenauflösung bilden sich Zysten, in die Granulationsgewebe einwandert. Sogenannte braune Tumore können entstehen. Sie sind zumeist sehr schmerzhaft und begünstigen Spontanfrakturen.

Anhand histomorphometrischer Befunde der Knochenbiopsie lassen sich folgende bioptisch definierte Typen unterscheiden [56].

- Osteitis fibrosa (hyperparathyreoide Knochenerkrankung)
- Osteomalazie
- Adyname Knochenerkrankung
- Gemischte urämische Knochenerkrankung

Histomorphometrische Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach Nierentransplantation werden als Osteopathie nach Nierentransplantation bezeichnet.

Während des Krankheitsverlaufes sind Übergänge von der einen in die andere Form möglich. Funktionell unterscheidet man zwei Typen

- High Turnover Osteodystrophie – gemischte und hyperparathyreoide Knochenerkrankung
- Low Turnover Osteodystrophie – Osteomalazie und adyname Knochenerkrankung (sowie die Aluminiuminduzierte Form)

Laut KDIGO- Konferenz (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2002 zur Definition, Evaluation und Klassifikation wird die ROD als “histomorphometrisch quantifizierbare, veränderte Knochenmorphologie bei chronisch nierenkranken Patienten“ definiert, die den skelettalen Teilaspekt einer umfassenden systemischen Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei CKD darstellt. Dies wird als CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD- MBD) bezeichnet und umfasst neben Störungen des

Knochenstoffwechsels auch Störungen im Mineralhaushalt sowie extraskelettale Kalzifizierungen in Gefäßen und Herz [58][56].

Die TMV- Klassifikation (T = Turnover, M = Mineralisation, V = Volumen) [57] auf der Basis histomorphometrischer Daten ist hierfür Voraussetzung.

- Turnover: niedrig, normal, hoch
- Mineralisation: normal, abnormal
- Volumen: niedrig, normal, hoch

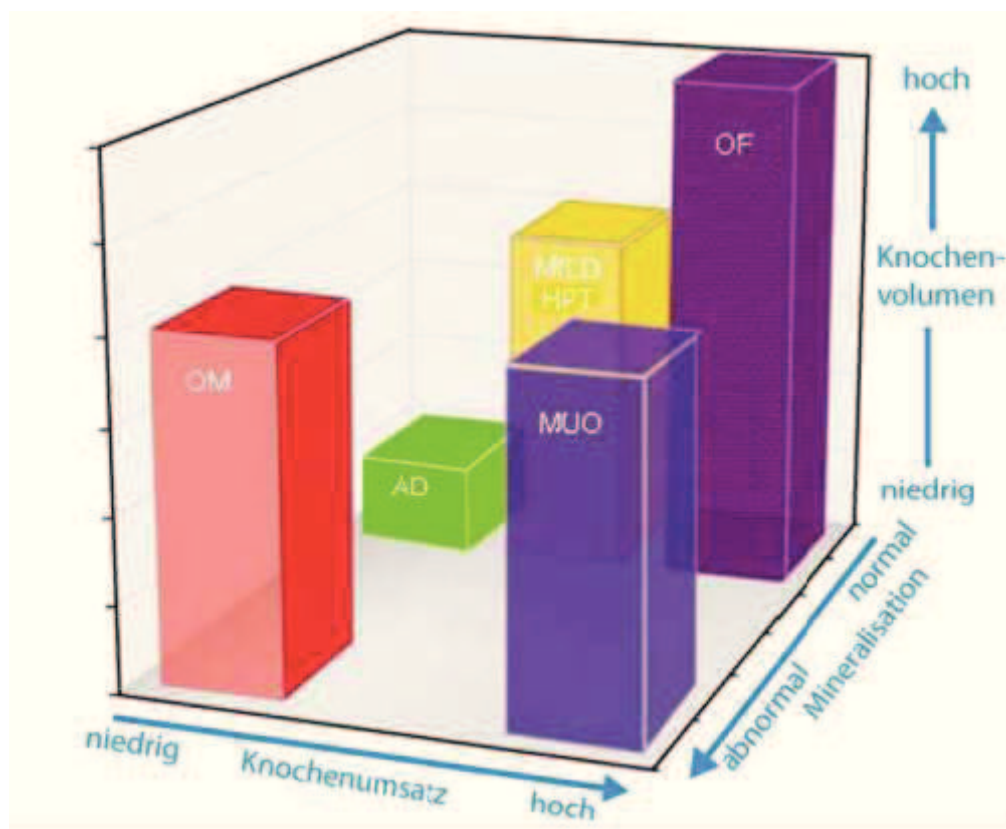


Abbildung 3: TMV- Klassifikation der renalen Osteodystrophie. OM= Osteomalazie; OF= Ostitis fibrosa; AD= adynamic bone disease; MILD HPT= milder Hyperparathyreoidismus; MUO= mixed uremic bone disease.

nach P.M. Jehle 2009

Osteitis fibrosa:

Das Auftreten der Osteitis fibrosa hat in den letzten Jahren stetig abgenommen [59].

Sie ist Ausdruck des oben beschriebenen SHPT und durch einen massiv erhöhten Knochenstoffwechsel gekennzeichnet. Sowohl die Osteoklasten- als auch die Osteoblastenanzahl ist erhöht. Allerdings ist es den Zellen nicht möglich, „normalen“

Knochen aufzubauen. Lamellärer Knochen wird durch Geflechtknochen ersetzt [2]. Das Osteoid scheint vermehrt, das Knochenvolumen ist bei zumeist normaler Mineralisation erhöht. Es finden sich viele Resorptionslakunen [59]. Durch die Hypokalzämie und die direkte Wirkung von Parathormon auf die Osteoblasten kommt es zum vermehrten Knochenumbau. PTH bindet an spezifische Rezeptoren auf der Osteoblastenoberfläche. In der Folge kommt es zur Vermehrung der Population von „long lived“ Osteoblasten sowie zur Produktion von RANKL („receptor- activator of NFkB- ligand“) mit anschließender Aktivierung und Vermehrung der Osteoklasten. [60]. In der Frühphase kann dies mit einer erhöhten Knochendichte einhergehen [61]. Bedingt durch die osteokatabole Wirkung dauerhaft erhöhter Parathormonspiegel, steht am Ende jedoch die Reduktion der Knochendichte. Folge ist der fibröse Umbau des Knochens. Durch Zunahme der Osteoklastenzahl entstehen subperiostale Resorptionszonen der Kortikalis an den Händen, in schwereren Fällen subchondrale Resorptionszonen an der Symphyse oder den Iliosakralgelenken. Die Spongiosa wird vergrößert. Die Histologie in der Goldner- Färbung zeigt eine Markfibrose mit darin eingelagerten statisch minderwertigen Knochenbälkchen und vielen Resorptionslakunen mit Osteoklasten. Ebenso durch vermehrte Parathormoneinwirkung entsteht in der Lakune eine Faservermehrung, die als Endostfibrose bezeichnet wird und auch nach der Auffüllung des Defektes bestehen bleiben kann. Die vermehrten Osteoklasten in Kombination mit der Endostfibrose werden als Fibroosteoklasie bezeichnet. Da Resorptionslakunen auch wieder aufgefüllt werden, finden sich auch Osteoblasten mit Osteoiddeposition. Dieser mineralisierte, aber nicht- lamelläre unreife Geflechtknochen begünstigt das Auftreten von Mikrofrakturen.

Osteomalazie:

Sie geht mit einem verminderten und verlangsamten Knochenumsatz einher. Das unmineralisierte Knochenvolumen nimmt zu. Histomorphometrisch findet man eine Erhöhung des Osteoids auf >15 Prozent der gesamten Knochensubstanz, was die Abgrenzung zur adynamen Osteopathie ermöglicht [62][63].

Die Zahl der Osteoklasten und Osteoblasten ist vermindert, die Mineralisation abnormal. In bildgebenden Verfahren finden sich Looser'sche Umbauzonen [59].

Als Ursachen sind der Vitamin D- Mangel, die Hypokalzämie und Hypophosphatämie sowie die metabolische Azidose zu nennen. [64]

Deformierungen aufgrund fehlender Knochenfestigkeit führen zu Periostdehnungsschmerz, der häufig als generalisierter Knochenschmerz auftritt. Multiple Frakturen, vor allem im Becken-, Rippen-, Wirbel- und Trochanterbereich sind nicht selten zu beobachten.

Adyname Knochenkrankung:

Die Knochenformation und – resorption sowie das Osteoid sind vermindert [59][62][57].

Der adynamen Osteopathie kommt eine besondere Bedeutung zu, denn ihre Prävalenz steigt seit einigen Jahren kontinuierlich an. Sie ist assoziiert mit extraossären Verkalkungen bei verringertem Patientenüberleben. In einigen Datenbanken (vor allem amerikanischen) wird die adyname Osteodystrophy als häufigste Knochenläsion bei Dialysepatienten beschrieben [62][65]. Weiterhin sind die therapeutischen Möglichkeiten zum Diagnosezeitpunkt begrenzt [65].

Hinsichtlich der Pathophysiologie scheint sich die Theorie zu erhärten, dass der low-turnover- Knochenstoffwechsel die reaktive Form des Knochenstoffwechsels bei Urämie darstellt. Der SHPT scheint demnach in gewissen Grenzen eine sinnvolle Gegenregulation zu sein. Die zunehmende PTH- Resistenz des Knochens, aggraviert durch Diabetes und hohes Lebensalter sowie ein relativer Hypoparathyreoidismus sind verantwortlich für die verminderte Knochenbildungsrate [62][66][67]. Neben den demografischen Veränderungen der Dialysepopulation spielt die medikamentöse PTH-Übersuppression (durch aktives Vitamin D und Kalziumüberladung durch kalziumhaltige Phosphatbinder) in den 1990er- Jahren eine wesentliche Rolle [59][62].

Mixed Uremic Bone Disease:

Hier werden gleichzeitig mehrere der oben beschriebenen Veränderungen angetroffen. Das lichtmikroskopische Bild ist dem der Osteitis fibrose ähnlich. Allerdings ist das Osteoidvolumen stärker vermehrt und es liegt ein Defekt der Mineralisation vor. Somit finden sich Knochenbälkchen überzogen von Osteoid, Resorptionslakunen mit Osteoklasten, teils aufgefüllte Resorptionslakunen mit Osteoblasten und eine Endostfibrose in sehr unterschiedlicher Ausprägung.

Osteodystrophie nach Nierentransplantation:

Diese Form der Osteodystrophie ist eine häufige und klinisch wichtige Entität. Das Ausmaß des Mineralverlustes wird vor der Transplantation durch die präexistente ROD und nach der Transplantation durch die Immunsuppression und den persistierenden Hyperparathyreoidismus determiniert. In den ersten Monaten nach Transplantation ist die Verlustrate der Knochenmasse sehr hoch [68][69][70] und hauptsächlich durch den Einfluss der Glukokortikoide bestimmt. Das Frakturrisiko ist ebenfalls signifikant erhöht. Für die Langzeit- Entwicklung der Knochenmasse existieren kontroverse Daten. Brandenburg et. al [71] zeigten, dass der BMD („bone mineral density“) der Lendenwirbelsäule innerhalb eines Beobachtungszeitraums von zwei Jahren, beginnend 47 Monate nach Transplantation, stabil blieb. Pichette et. al hingegen konnte anhand einer Langzeitstudie einen Verlust an Knochenmasse (BMD LWS) von 1,7% pro Jahr nachweisen. Allerdings erhielten die Patienten hohe Dosen an Prednison. Grotz et. al [72] zeigte, dass nach einer BMD- Stabilisierung im zweiten postoperativen Jahr eine Steigerung der Knochenmasse von 1- 2% pro Jahr zu verzeichnen sei.

Insgesamt unterliegt der Knochen im weiteren Verlauf nach Transplantation der immunsuppressiven Therapie und dem persistierenden Hyperparathyreoidismus. Diese individuellen Faktoren, vor allem die Länge und die Dosis der Prednisontherapie, scheinen bei der kontroversen Datenlage eine wichtige Rolle zu spielen.

Die Pathogenese des glukokortikoidinduzierten Knochenabbaus ist multifaktoriell bedingt. Im Vordergrund steht die direkte Suppression der Osteoblastenfunktion, woraus Kollagensynthesestörungen mit Abnahme der Knochenneubildung und verminderte Serum- Osteocalcinspiegel resultieren. Zu erwähnen sind auch die modulatorischen Effekte auf Zytokine (TGF- β , Prostaglandin E2) und die Hemmung von Fibronectin und β - Integrin [73]. Eine glukokortikoid bedingte Aufrechterhaltung des sekundären Hyperparathyreoidismus kann durch die hemmende Wirkung auf die intestinale Kalziumresorption und die erhöhte Kalziumausscheidung über die Niere zustande kommen.

Weiterhin gibt es sowohl in vitro- Daten [74] als auch klinische Hinweise[75] für den negativen Einfluss von Cyclosporin A auf den Knochenstoffwechsel. Ebenso konnte tierexperimentell für FK 506 ein deutlich negativer Effekt auf den Mineralgehalt nachgewiesen werden [76].

Trotz Normalisierung von Kalzium und Phosphat im Serum werden insbesondere in der Frühphase nach Nierentransplantation auch bei normaler Transplantatfunktion persistierend erhöhte Parathormonspiegel beobachtet [77]. Die Höhe des Parathormonwertes korreliert mit der Epithelkörperchengröße, und die Persistenz reflektiert den Zeitraum der Involution, welcher Monate bis Jahre dauern kann. Es können somit Monate bis Jahre vergehen, bis sich die Zeichen der Osteitis fibrosa am Knochen zurückbilden. Folglich ist der persistierende Hyperparathyreoidismus trotz normaler Nierenfunktion des Transplantates und normaler Calcitriolsynthese an der Pathogenese der Posttransplantationsosteopathie beteiligt [78][79][80][81][82]. Bei langjährigen Dialysepatienten mit großer Parathyoideamasse kann die Tendenz zur Involution nach Transplantation vollständig fehlen. Diese Patienten entwickeln einen primären Hyperparathyreoidismus und histomorphometrisch eine massive Osteitis fibrosa. Damit wird eine totale Parathyreoidektomie (gegebenenfalls mit Autotransplantation) unerlässlich.

Therapeutisch stehen Bisphosphonate, Calcitriol und aggressives SHPT- Management vor Nierentransplantation zur Verhinderung des frühen Knochenmasseverlustes zur Verfügung (allerdings als off- label use). Zusätzlich sollten serielle Knochendichtmessungen zur Identifikation von Risikopatienten und zur Therapiekontrolle durchgeführt werden.

2.4 Diagnostik und Therapie

Klinisch lassen sich die einzelnen ROD Formen nicht voneinander abgrenzen. Die Patienten können über diffuse Knochen- und Muskelschmerzen, therapierefraktären Juckreiz (bei Ausfällung von Kalksalzen) oder zunehmende proximale Myopathie besonders im Oberschenkelbereich klagen. Das Risiko von Frakturen nach Bagtelltraumata ist hoch.

Eine exakte serologische Diagnostik der ROD ist bis heute schwierig. Die wichtigsten klinischen Marker sind das iPTH, die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP), Kalzium, Phosphat, Kreatinin- Clearance und das Kreatinin. Zudem ist die Bestimmung von Vitamin D von therapeutischer Bedeutung und das Osteocalcin als Knochenanbauparameter.

Ein adynamer Knochen (LTO) bei Dialysepatienten kann relativ sicher bei iPTH Werten unter 100pg/ml angenommen werden, das Frakturrisiko steigt allerdings schon bei Werten unter 200 pg/ml an [59][62][83][84][85]. Werte über 500 pg/ml deuten eher auf einen aktiven Knochen hin (HTO). Der Graubereich dazwischen lässt keine Rückschlüsse auf den Knochenstoffwechsel zu [84][85][62][59][86][87]. Zudem existieren interindividuell große Schwankungen: bei einigen Dialysepatienten zeigte sich bei histomorphometrisch gesicherter HTO ein zwei- fach erhöhtes iPTH, andere wiesen bei 20- fach erhöhten Werten einen normalen oder sogar verminderten Knochenumsatz auf [88]. Es ist darauf zu achten, welcher PTH- Assay Verwendung findet, denn durch die Erfassung unterschiedlicher Fragmente (mit unterschiedlicher Funktion) können die Ergebnisse um bis zu 100% variieren.

Zur primären Einschätzung und zum Monitoring eignet sich die simultane Messung der BAP [89][90]. Weitere Parameter wie TRAP- 5b (Osteoklastenaktivität), DPD, CIP oder NTx im Urin sind viel versprechende Knochenmarker, die jedoch noch unzureichend validiert sind [8][89].

Aus diesen Überlegungen ergibt sich, dass eine Knochenbiopsie nötig ist, wenn [59]:

- Der Patient Symptome hat und eine adyname Knochenerkrankung vermutet wird (iPTH unter 100 pg/ml)
- Eine Aluminiumosteopathie vermutet wird und eine Desferroxamin- Therapie begonnen werden soll oder eine Parathyreoidektomie geplant ist
- Therapie mit Bisphosphonaten vorgesehen ist
- Zunehmende extraossäre Verkalkung bestehen
- Patienten eine Fraktur bei minimalem oder fehlendem Trauma erleiden
- Patienten Symptomen und massiv erhöhte BAP, iPTH im Graubereich und eine unklare Hyperkalzämie aufweisen.

Im Allgemeinen besteht laut Amerikanischer Gesellschaft für Nierenkrankheiten (ASN) die Empfehlung ab einer GFR von 60 ml/min/1,73m² eine regelmäßige Kontrolle von PTH, Kalzium und Phosphat im Serum durchzuführen [91]. Im Stadium III sollte dies einmal jährlich, im Stadium IV alle drei Monate und im Stadium V jeden Monat erfolgen. Bei Patienten mit Phosphatwerten über 1,48mmol/l oder PTH- Spiegel über dem stadienabhängigen Zielwert sollte eine Phosphatrestriktion beziehungsweise eine Therapie mit Phosphatbindern erfolgen (Cave: Kalziumüberladung bei kalziumhaltigen Phosphatbindern). Ab dem Stadium III sollten die 25- Hydroxy- Vitamin D Spiegel

untersucht werden. Bei Absinken unter 30ng/ml wird eine Substitution empfohlen. Calcitriol ist das Mittel der Wahl für Patienten mit SHPT und normalen Calcidiol-, Kalzium- und Phosphatwerten. Unter dieser Therapie muss eine Kontrolle der Elektrolyte alle vier Wochen über drei Monate und des PTH alle drei Monate über ein halbes Jahr erfolgen.

Ein positiver Desferal- Test sowie Aluminiumspiegel über 100µg/l lassen auf eine aluminiuminduzierte Osteopathie schließen.

Auch radiologisch ist eine eindeutige Diagnose der renalen Osteopathie nicht möglich. Bei der Osteitis fibrosa zeigen sich die subperiostalen Resorptionszonen und die typischen „rugger jersey“ Wirbel, für die Osteomalazie sind Pseudofrakturen als streifige Verdichtungen im Cortex quer zur Längsachse langer Röhrenknochen typisch [92]. Die Röntgenuntersuchung stellt nur eine Ergänzung, nicht aber eine Säule in der Diagnostik dar.

Die Knochendensitometrie mittels DXA beruht auf einer integralen Messung der Röntgenstrahlenabsorption (Verwendung von Photonen zweier unterschiedlicher diskreter Energien: 38 und 70 keV) nach Durchtritt durch den Körper. Das zu untersuchende Areal wird mit Röntgenstrahlung durchstrahlt. Dabei wird die Absorption der Strahlung erfasst. Je poröser der Knochen ist, desto geringer ist der Kalziumgehalt und umso mehr Strahlung kann den Knochen durchdringen. Diese Untersuchung hat einen hohen prädiktiven Wert hinsichtlich des Frakturrisikos [93]. Am besten korreliert die Dichte am distalen Femur [94][95][96]

Histomorphometrie

Sie ist der Goldstandard in der Diagnostik der ROD. Durch die zweimalige Tetrazyklineinnahme über drei Tage im Abstand von zwei Wochen entstehen zwei Markierungen im Bereich der Mineralisationsfront. Anhand der Abstände zwischen den zwei Markierungen kann eine Aussage über die Anbaumenge bzw. die Osteoblastentätigkeit in der Zeitspanne zwischen den Tetrazyklineinnahmen getroffen werden.

Im zweidimensionalen histologischen Schnitt können die Fläche, die Länge, der Abstand zwischen zwei Punkten sowie die Häufigkeit einer Struktur bestimmt werden.

Es werden also Umfang und Fläche der Trabekel (mineralisierter oder nicht-mineralisierter Anteil bzw. Gesamtfläche), der Knochenzellen (Osteoblasten und Osteoklasten) sowie des knochenfreien Gewebes der Stanze (Knochenmark) gemessen. Aus diesen zweidimensionalen Messungen kann dann die dreidimensionale Körperform geschätzt werden, und aus den Primärwerten können dann zusätzlich sekundäre Indizes berechnet werden.

Um primäre Messungen zwischen verschiedenen Patienten vergleichen zu können, werden Relationen im Vergleich zu Referenzwerten berechnet. Es wird daher nicht die gesamte Oberfläche aller Osteoblasten angegeben, sondern diese in Relation zu einem Referenzwert wie der Knochenoberfläche gesetzt (ObS/BS „osteoblast surface“/ „bone surface“). Das Gewebsvolumen (TV „tissue volume“), das Knochenvolumen (BV „bone volume“) und die Osteidoberfläche (OS „osteoid surface“) sind ebenfalls Referenzwerte. Die Osteoblastenoberfläche, die Osteoklastenoberfläche (OS „osteoclast surface“), die Resorptionsoberfläche (ES „eroded surface“), die Mineralisationsoberfläche (MS „mineralizing surface“), die Neubildungsrate (BFR „bone formation rate“) und das Knochenvolumen (BV „bone volume“) werden in Bezug zu den oben genannten Referenzwerten gesetzt.

Die aus den Primärmessungen abgeleiteten sekundären Indizes können in strukturelle und dynamische Parameter unterteilt werden. Strukturelle Parameter sind Messungen, die eine Momentaufnahme des Schnittes widerspiegeln. Die dynamischen Parameter ergeben sich aus den Kombinationen dynamischer Messungen, welche mit Hilfe der Tetrazyklinmarkierung erhoben werden, mit strukturellen Messungen. Hierzu zählt die Bildungsrate des mineralisierten Knochens (MFR „mineral formation rate“). Sie ist das in einer gewissen Zeiteinheit produzierte Knochenvolumen und ergibt sich aus der Wachstumsrate des mineralisierten Knochens (MAR „mineral apposition rate“) dividiert durch die mineralisierende Oberfläche (MS/BS).

[97]

3. Ziele und Aufgabenstellung

Diese Studie untersucht den Zusammenhang zwischen osteodensitometrischen Daten, erhoben durch Knochendichtemessung mittels DXA, und histomorphometrischen Daten, erhoben durch Beckenkammbiopsie.

Es wurden die diagnostisch relevanten serologischen Parameter des Knochenstoffwechsels bestimmt und in Bezug zu den histomorphometrischen Befunden untersucht.

Signifikante Zusammenhänge könnten zu einer Verbesserung der Diagnostik und Therapie der ROD im klinischen Alltag führen und die invasive Beckenkammbiopsie entbehrlich machen.

Das Ziel ist es, die invasive Knochenbiopsie durch weniger invasive Verfahren mit gleichwertiger Aussagekraft ersetzen zu können.

.

4. Methodik

4.1 Datensammlung und Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Der zeitliche Rahmen der Datensammlung erstreckte sich von November 2004 bis April 2006. Es wurde Datenmaterial aus dem Zeitraum März 1995 bis Oktober 2005 ausgewertet. Die Patienten befanden sich entweder in stationärer oder ambulanter Behandlung der Universitätsklinik Jena. Mit Hilfe des Archivcomputers der Klinik für Innere Medizin in Jena konnte eine Liste der nierenkranken Patienten mit Beckenkammbiopsie erstellt werden. Daraufhin wurden die Akten dieser Patienten (der nephrologischen Ambulanz und des Archivs an der Klinik für Innere Medizin in Jena) auf spezielle Laborparameter durchsucht. In der Abteilung für Knochendichtemessung an der Universitätsklinik Jena wurden die Daten der DXA für die Patienten mit histomorphometrisch gesicherter renaler Osteopathie erhoben.

4.2 Patienten

Insgesamt wurden 97 Patienten, davon 34 weibliche und 63 männliche Patienten, untersucht. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der renalen Osteodystrophie, also zum Zeitpunkt der Beckenkammbiopsie, betrug das durchschnittliche Alter 51,6 Jahre (Min.: 17 Jahre, Max.: 84 Jahre).

Es erfolgte eine Unterteilung in drei relevante Gruppen:

- Prädialysestadium (CNI) mit 30 Personen
- Dialysestadium (TNI) mit 50 Personen
- Patienten nach Nierentransplantation (NT) mit 17 Personen.

Von den 50 Dialysepatienten erhielten 40 eine Hämodialyse und 10 eine Peritonealdialysebehandlung. Eine weitere Unterteilung erfolgte anhand der histomorphometrischen Daten in high- (66 Patienten) und low-turnover (18 Patienten) Osteodystrophie.

Nach den histologischen Subgruppen hatten 63 Patienten eine Osteitis fibrosa (mild: MOF 24 Patienten, ausgeprägt: OF 39 Patienten), eine Osteomalazie lag bei keinem

Patienten vor, 2 Patienten hatten eine gemischte urämische Osteodystrophie (MUD), 16 Patienten eine adynome renale Osteodystrophie (ARBD) und 16 Patienten eine nicht renal bedingte Osteodystrophie (NROP)(bei Biopsaten, die einen Knochenvolumenmangel und/oder eine gestörte Spongiosastruktur aufwiesen, aber keine Zeichen einer ROD zeigten).

Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Untergruppen innerhalb der Hauptdiagnosegruppen ist in Tabelle 1 dargestellt.

13 Patienten des Gesamtkollektivs waren parathyreoidektomiert. Zum Zeitpunkt der Biopsie erhielten 55 Patienten eine Vitamin D3- Behandlung und 20 Patienten eine Therapie mit Phosphatbindern. Als Grunderkrankung lag bei 33 Patienten eine chronische Glomerulonephritis, bei 13 Patienten ein Diabetes mellitus Typ II, bei 10 Patienten eine polyzystische Nierendegeneration, bei 7 Patienten „Schrumpfnieren“, bei 8 Patienten eine arterielle Hypertonie, bei vier Patienten ein malignes Geschehen, bei drei Patienten eine Analgetikanephropathie, bei jeweils zwei Patienten eine chronische Pyelonephritis, ein Goodpasture Syndrom oder ein Alport Syndrom vor.

Kriterien, welche die Patienten in die vorliegende Studie einschlossen, waren:

1. Renale Osteodystrophie war als Diagnose mittels Beckenkammbiopsie gesichert.
2. Knochendichtemessung mittels DXA wurde durchgeführt.
3. Laborparameter des Knochenstoffwechsels (iPTH, AP, BSAP, CA, P, Krea, 25OHD, 1.25 OH₂D, Osteocalcin) wurden bestimmt.
4. Diese Untersuchungen mussten zeitgleich erfolgen (max. drei Monate Abstand).

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der histologisch klassifizierten Form der ROD in den Diagnosegruppen.

Diagnose	Histologische Klassifikation					Gesamt
	MOF	OF	MUD	ARBD	NROP	
CNI	7	9	1	7	6	30
TNI	12	22	1	7	8	50
NT	5	8	0	2	2	17
Gesamt	24	39	2	16	16	97

CNI= chronische Niereninsuffizienz Stadium 3 und 4;

TNI= Dialysepatienten; NT= nierentransplantierte Patienten.

MOF= milde Ostitis fibrosa; OF= Ostitis fibrosa,

MUD= mixed uremic bone disease; ARBD= adynome renal

bone disease; NROP= keine renale Osteodystrophie

4.3 Untersuchungsparameter

4.3.1 Laborchemische Parameter des Knochenbaus

Anbauparameter:

- Alkalische Gesamtposphatase: Normwert 1,00 – 2,85 $\mu\text{mol/l}\cdot\text{s}$
- BSAP: Normwert 8,5 – 17,9 $\mu\text{g/l}$
- Osteocalcin: Normwert 4 – 12 ng/ml

Weitere Parameter:

- Calcium: Normwert 2,1 – 2,85 mmol/l
- Phosphat: Normwert 0,84 – 1,48 mmol/l
- Albumin: Normwert 33,5 – 50,0 g/l
- Kreatinin: Normwert Männer: 53 – 110 $\mu\text{mol/l}$, Frauen: 44 – 96 $\mu\text{mol/l}$
- Intaktes Parathormon: Normwert 10 – 65 pg/ml
- 25-Hydroxycholecalciferol (25(OH)D₃): Normwert 10 – 68 ng/ml
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)₂D₃): Normwert 20 – 67 pg/ml

4.3.2 Histomorphometrische Daten

Material für die histologische Untersuchung waren Knochenbiopsiezylinder. Die Entnahme der Tetrazyklin markierten Biopsiezylinder vom vorderen, oberen Beckenkamm erfolgte unter Anwendung der Burkhardt-Technik (Straumann-Fräse, vertikale Myelotomie). Nach Fixierung der Proben in Carnoyscher Lösung zur Vermeidung von Entkalkungsprozessen und Einbettung der unentkalkten Beckenkammstanzen in Methylmetacrylat wurden mit einem Mikrotom Polycut S (Reichert-Jung, Heidelberg) 4 µm bzw. 7µm dicke Schnitte angefertigt.

Zur Identifikation von Knochenzellen, Mark und endostaler Fibrose sowie der Differenzierung von mineralisiertem Knochen und Osteoid wurden die Färbemethoden nach Masson/Goldner, Gomorri und Giemsa verwendet. In den Präparaten mit der Massonfärbung wurden die Oberflächen- und Volumenparameter und die Anzahl der Osteoblasten und Osteoklasten bestimmt. Aus diesen Werten wurden die standardisierten Parameter der Histomorphometrie bestimmt. Durch 2 Tetrazyklingsgaben im Abstand von 10 Tagen vor der Knochenbiopsie konnten die dynamischen Umbauparameter des Knochens an ungefärbten 7µm dicken Schnitten im Fluoreszenzlicht vermessen werden.[126]

Aluminium, welches durch Spezialfärbungen am Knochenschnitt dargestellt werden kann, wird in der Mineralisationsfront des Osteoids abgelagert. Eine Mineralisation ist somit nicht mehr möglich. Aluminiumablagerungen erscheinen nach Aurintrikarboxylsäurefärbung als rotes Band.

Verwendete Parameter der Knochenneubildung:

Statische Parameter

OS/BS(%): Osteoid surface / bone surface. Anteil der Osteoidoberfläche in % der Spongiosaoberfläche.

Ob.S/BS(%): Osteoblast covered surface/ bone surface. Anteil der osteoblastenbesetzten Oberfläche in % an der Gesamtoberfläche (aktives Osteoid).

Dynamische Parameter

MS/BS(%): Mineralizing surface/ bone surface. Anteil der mit Tetrazyklin markierten Endostoberfläche.

MAR($\mu\text{m/d}$): Mineral apposition rate. Mineralappositionsrate (Mineralappositionsleistung pro Tag).

Verwendete Parameter der Knochenresorption:

ES/BS(%): Eroded surface/ bone surface. Anteil der Howshipschen Lakunen an der Endostoberfläche in Prozent der Gesamtpongiosafläche (Gesamtresorptionsfläche).

Oc.S/BS(%): Osteoclast covered surface/ bone surface. Anteil osteoklastenbesetzter Oberfläche Howshipscher Lakunen in Prozent der Gesamtpongiosafläche.

[98]

Aluminium wurde mittels Solochrome- Azurine, Eisen mittels Berliner- Blau Färbung dargestellt.

4.3.3 Knochendichtemessung (DXA)

Mit der dualen Photonen - Absorptiometrie mittels Röntgentechnik (DEXA, QDR 4500A Hologic) wurden folgende Werte zur Messung der Knochenmineraldichte/-gehalt erhoben: BMD in g/cm^2 , T-Score und Z-Score an Lendenwirbelsäule, Schenkelhals, Trochanter major und am gesamten Femur. Diese Untersuchung beruht auf einer integralen Messung der Röntgenstrahlenabsorption (Verwendung von Photonen zweier unterschiedlicher diskreter Energien: 38 und 70 keV) nach Durchtritt durch den Körper. Das zu untersuchende Areal wird mit Röntgenstrahlung durchstrahlt. Dabei wird die Absorption der Strahlung erfasst. Je poröser der Knochen ist, desto geringer ist der Kalziumgehalt und umso mehr Strahlung kann den Knochen durchdringen. Die dreidimensionale Struktur des Knochens wird bei diesem planaren Messverfahren zweidimensional abgebildet. Die durch den Grad der Absorption ermittelte Masse der Kalziumkristalle pro Volumen wird als Summationsbild der Röntgenmessung in g/cm^2

angegeben. Das heißt, in der Auswerteprozedur wird der gemessene Knochenmineralgehalt (BMC) auf die projizierte Fläche einer spezifischen Region (z.B. LWS) bezogen. Das Resultat ist die Mineralflächendichte (BMD, bone mineral density). Der durch DXA erhältliche Messwert ist ein Integralwert zwischen dem Wert für Spongiosa und Kortikalis des Knochens. An großen Normkollektiven wurden BMD-Durchschnittswerte mit entsprechenden Standardabweichungen (SD) ermittelt. Diese erlauben bei einer Messung die Angabe von T-Score (= Abweichung des Messergebnisses von der Spitzenknochenmasse (peak bone mass) junger Erwachsener[30-jährige] ausgedrückt in SD) und Z-Score (Abweichung des Messergebnisses von der Knochenmineraldichte in Bezug auf ein altersgleiches Normalkollektiv). Solche normativen Datenbanken werden von den Geräteherstellern in die Betriebssoftware implementiert, da sonst eine Interpretation der Patientenergebnisse unmöglich wäre. [99][100][101][102][103][105][106]

Interpretation des T-Scores:

Die WHO hat die in der Osteodensitometrie für die DEXA gemessenen Messergebnisse wie folgt klassifiziert, wobei der T-Score die Abweichung des individuellen Knochenmineralgehaltes von der Spitzenknochenmasse junger, gesunder Erwachsener in Standardabweichungen angibt[101]:

T-Score $> -1,0$: Normalbefund

T-Score von $-1,0$ bis $-2,5$: Osteopenie

T-Score $= -2,5$ oder $< -2,5$: Osteoporose

T-Score $= -2,5$ oder $< -2,5$ und Frakturen: manifeste Osteoporose

4.3.4 Datenaufbereitung

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 14.0 (www.spss.de 2007) ausgeführt. Sowohl für die spezifischen Laborwerte als auch für die histomorphometrischen Daten und die T-Scores verschiedener Messorte, wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für die Hauptdiagnosegruppen und die histologisch klassifizierten Untergruppen berechnet. Danach wurde mittels statistischer

Korrelation und Berechnung des Maßkorrelationskoeffizienten nach Pearson der Zusammenhang zwischen Laborwerten und histomorphometrischen Parametern sowie zwischen T-Scores und histomorphometrischen Parametern geprüft. Zur Ermittlung eventuell signifikanter Unterschiede zwischen den histologisch klassifizierten Untergruppen, fand der Kruskal – Wallis - H Test (als Test zum globalen Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Grundgesamtheiten) Anwendung. Danach wurde der Mann-Whitney-U-Test (für Häufigkeitsunterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen) durchgeführt. Um Unterschiede zwischen den drei Hauptdiagnosegruppen aufzuzeigen, kam es zur Anwendung des Mann – Whitney – U - Tests für unabhängige Stichproben.

5. Ergebnisse

5.1 Häufigkeit der histologisch klassifizierten Form der ROD insgesamt sowie in den drei Diagnosegruppen.

Eine High- Turnover- Osteopathie (HTO) wurde bei insgesamt 67% (25% milde Ostitis Fibrosa (MOF), 40% Osteitis Fibrosa (OF), 2% gemischt urämische Osteodystrophie (MUD)), eine Low- Turnover- Osteopathie (LTO) bei 16,5%(16,5% adyname renale Osteodystrophie (ARBD), 0% Osteomalazie (OM)) des Gesamtkollektivs histomorphometrisch festgestellt. 16,5% der Patienten wurden als non ROD klassifiziert. Innerhalb der drei Diagnosegruppen ergab sich folgendes Bild (Siehe Tabelle 1):

- Prädialysepatienten (CNI): HTO= 56% (23,3% MOF, 30% OF, 3% MUD), LTO= 23,3%(23,3% ARBD) und 20% nicht renal bedingte Form der Osteodystrophie (NROP, non ROD).
- Dialysepatienten (TNI): HTO= 70% (24% MOF, 44% OF, 2% MUD), LTO= 14% (14% ARBD) und 16% non ROD.
- Nierentransplantierte (NT): HTO= 76% (29% MOF, 47% OF, 0% MUD), LTO= 12%(12% ARBD) und 12% non ROD.

5.1.1 Befunde der serologischen Parameter in den Gruppen CNI (Prädialysepat.), TNI(Dialysepat.) und NT(nierentransplantierte Pat.).

Tabelle 2: Konzentration der alkalischen Knochenphosphatase (Ostase)

Ostase (BSAP) (8.5 - 17.9 µg/L)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
CNI	30,0	3	20,5	27,3	11,0	51,8
TNI	10,5	20	5,7	8,4	4,2	27,6
NT	17,9	8	11,1	15,2	8,2	40,0
Insgesamt	14,3	31	10,7	9,9	4,2	51,8

Die höchsten Mittelwerte der Ostase wurden bei den Prädialysepatienten gefunden ($30 \pm 20,5 \mu\text{g/L}$; $n=3$), die niedrigsten bei den Dialysepatienten ($10,5 \pm 5,7 \mu\text{g/L}$; $n=20$). (Siehe Tabelle 2)

Bei einer großen Streuung der Messwerte in allen drei Gruppen zeigten 67% der Prädialyse-, 10% der Dialyse- und 50% der nierentransplantierten Patienten Ostasewerte $> 17,9 \mu\text{g/L}$. Ostasewerte unterhalb der Norm waren bei 50% der Dialysepatienten und 13% der Nierentransplantierten, nicht jedoch bei den Prädialysepatienten vorhanden.

Tabelle 3: Konzentration der alkalischen Gesamtposphatase

Alkalische Gesamtposphatase ($1-2,85 \mu\text{mol/L*s}$)						
Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
CNI	3,1	16	2,9	1,1	13,0	2,4
TNI	1,5	29	0,7	0,6	3,5	1,4
NT	1,8	13	1,4	0,8	5,6	1,3
Insgesamt	2,0	58	1,8	0,6	13,0	1,5

Der höchste Mittelwert wurde bei den Prädialysepatienten erhalten: $3,1 \pm 2,9 \mu\text{mol/L*s}$ ($n=16$). Die durchschnittlichen Serumwerte der anderen beiden Gruppen unterscheiden sich kaum. Während man bei den Dialysepatienten einen Mittelwert von $1,5 \pm 0,7 \mu\text{mol/L*s}$ ($n=29$) findet, ergibt sich für die nierentransplantierten Patienten ein Mittelwert von $1,8 \pm 1,4 \mu\text{mol/L*s}$ ($n=13$) (Siehe Tabelle 3).

31% der Prädialyse-, 7% der Dialyse- und 23 % der nierentransplantierten Patienten wiesen AP- Werte oberhalb der Norm auf. Werte $< 1 \mu\text{mol/L*s}$ sind bei 21 % der Dialyse- und 31 % der nierentransplantierten Patienten vorhanden. Auch hier findet sich eine große Streuung der Messwerte in allen drei Gruppen.

Tabelle 4: Konzentration des intakten Parathormons (iPTH)

Intaktes Parathormon ($10 - 65 \text{ pg/mL}$)						
Diagnose	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
CNI	325,7	27	325,15	22,0	1506,0	256,2
TNI	186,7	38	258,8	0,1	1175,0	90,78
NT	136,4	15	157,0	0,1	508,0	63,0
Insgesamt	224,1	80	276,0	0,1	1506,0	132,0

Bei großer Streuung findet sich der höchste Mittelwert des iPTH in der Gruppe der Prädialysepatienten $325,7 \pm 325,1 \text{ pg/ml}$ ($n=27$). Auch hier liegen die zwei anderen Gruppen deutlich näher beieinander. (Siehe Tabelle 4)

96% der Prädialyse-, 55 % der Dialyse- und 47 % der nierentransplantierten Patienten weisen über der Norm liegende Werte für iPTH auf. Werte $< 10 \text{ pg/ml}$ sind bei 26 % der Dialyse- und 27 % der nierentransplantierten Patienten vorhanden.

Tabelle 5: Konzentration von 1.25 Dihydroxycholecalciferol(1.25 OH₂)

1.25 OH ₂ D (20 - 67 pg/mL)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Median
CNI	11,7	15	8,5	32,5	2,5	10,0
TNI	13,2	29	6,4	28,1	3,8	12,0
NT	40,4	12	19,5	68,7	6,4	41,5
Insgesamt	18,6	56	15,7	68,7	2,5	13,4

In der Gruppe der Nierentransplantierten liegen die Calcitriolmittelwerte ($40,4 \pm 19,6 \text{ pg/ml}$; $n= 12$) höher als in den beiden anderen Gruppen. Auch die Dialysepatienten weisen höhere Mittelwerte für Calcitriol auf ($13,2 \pm 6,4 \text{ pg/ml}$; $n=29$) als die Prädialysepatienten ($11,7 \pm 8,5 \text{ pg/ml}$; $n= 15$). (Siehe Tabelle 5)

87 % der Prädialyse-, 79 % der Dialyse- und 17 % der nierentransplantierten Patienten zeigen Calcitriolwerte $< 20 \text{ pg/ml}$. Calcitriolwerte oberhalb des Normwertes sind lediglich bei 8% der Nierentransplantierten vorhanden.

Tabelle 6: Konzentration von Osteocalcin

Osteocalcin (4 -12 ng/mL)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Median
CNI	39,3	3	41,8	87,4	11,9	18,6
TNI	21,6	17	29,0	89,9	0,5	7,2
NT	5,4	7	3,2	10,2	1,2	5,8
Insgesamt	19,4	27	27,5	89,9	0,5	7,2

In der Gruppe der Nierentransplantierten ergeben sich die niedrigsten Mittelwerte für Osteocalcin ($5,4 \pm 3,2 \text{ ng/ml}$; $n=7$). Die höchsten Mittelwerte zeigen die Prädialysepatienten mit $\text{MW} = 39,3 \pm 41,8 \text{ ng/ml}$ ($n= 3$), gefolgt von den Dialysepatienten mit $21,63 \pm 29 \text{ ng/ml}$ ($n= 17$). (Siehe Tabelle 6)

67% der Prädialyse- und 35% der Dialysepatienten weisen Osteocalcinwerte oberhalb der Norm auf. Osteocalcinspiegel < 4 ng/mL sind bei 24% der Dialyse- und 43 % der nierentransplantierten Patienten vorhanden.

5.1.2 Serologische Parameter in den Gruppen OF, MOF, MUD, ARBD und NROP.

Tabelle 7: Konzentration der alkalischen Gesamtposphatase in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Alkalische Gesamtposphatase (1-2,85 µmol/L*s)						
Histologische Klassifikation	Mittelwert	N	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Median
MOF	1,7	14	0,9	3,5	0,6	1,4
OF	2,3	25	2,5	13,0	0,7	1,7
MUD	2,3	2	1,0	3,0	1,6	2,3
ARBD	2,0	5	1,6	4,2	0,8	0,9
NROP	1,7	12	1,2	5,1	0,7	1,3
Insgesamt	2,0	58	1,8	13,0	0,6	1,5

Die Mittelwerte der alkalischen Gesamtposphatase sind in allen fünf Gruppen normwertig und liegen dicht beieinander. (Siehe Tabelle 7)

14% der MOF-, 16% der OF-, 50% der MUD-, 40% der ARBD- und 8% der NROP-Patienten zeigen für die alkalische Gesamtposphatase Werte oberhalb des Normwertes. Dem entgegen sind bei 21% der MOF-, 12% der OF-, 60% der ARBD- und 8% der NROP- Patienten AP- Werte < 1 µmol/L*s.

Tabelle 8: Konzentration der Calcitriolwerte (1.25 OH₂ D) in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

1.25 OH ₂ D (20 - 67 pg/mL)						
Histologische Klassifikation	Mittelwert	N	Standardabweichung	Maximum	Minimum	Median
MOF	14,6	13	12,4	41,7	3,9	8,6
OF	18,6	26	17,2	68,7	3,8	10,9
MUD	7,0	2	0,2	7,1	6,8	7,0
ARBD	29,9	7	16,6	61,0	15,6	22,6
NROP	18,0	8	14,1	48,5	2,5	16,9
Insgesamt	18,6	56	15,7	68,7	2,5	13,4

Das Kollektiv ARBD (29,9 ± 16,6pg/ml; n= 7) zeigt als einzige der fünf Subgruppen einen im Normbereich liegenden Mittelwert (und den höchsten Wert) für Calcitriol. Alle anderen Gruppen weisen Mittelwerte auf, die unterhalb der Norm liegen. Die

niedrigsten Calcitriolwerte werden in Gruppe MUD ($7,0 \pm 0,2\text{pg/ml}$; $n=2$) gefunden. Weiterhin zeigen sich diese Werte: MOF ($14,6 \pm 12,4\text{pg/ml}$; $n= 13$), OF ($18,6 \pm 17,2$; $n= 26$) und NROP ($18,0 \pm 14,1\text{pg/ml}$; $n= 8$).

Bei 85% der MOF-, 65% der OF-, 100% der MUD-, 43% der ARBD- und 63% der NROP- Patienten können Calcitriolwerte $< 20 \text{ pg/mL}$ nachgewiesen werden. Lediglich 8% der OF- Patienten haben Calcitriolwerte, die oberhalb des Normwertes liegen.

Tabelle 9: Konzentration des intakten Parathormons(iPTH) in den Gruppen OF, MOF, MUD, ARBD und NROP.

iPTH (10 - 65 pg/mL)						
Histologische Klassifikation	Mittelwert	N	Standardabweichung	Minimum	Maximum	Median
MOF	121,0	19	142,5	0,1	449,0	79,5
OF	266,0	36	263,9	0,5	1175,0	219,5
MUD	566,0	2	142,8	465,0	667,0	566,0
ARBD	253,3	12	400,7	1,3	1506,0	146,0
NROP	171,3	11	298,3	0,1	1037,0	67,6
Insgesamt	224,2	80	276,0	0,1	1506,0	132,0

Insgesamt finden sich in allen Gruppen Mittelwerte für das iPTH oberhalb des Normwertes. Die Gruppen OF ($266,0 \pm 263,9\text{pg/ml}$; $n= 36$) und ARBD ($253,3 \pm 400,8\text{pg/ml}$; $n= 12$) zeigen die höchsten Mittelwerte. Patienten der Gruppe MOF weisen die niedrigsten Parathormonmittelwerte auf ($121,0 \pm 142,5\text{pg/ml}$; $n= 19$), Patienten der Gruppe NROP liegen mit ihren Parathormonwerten im Mittelfeld ($171,3 \pm 298,3\text{pg/ml}$; $n= 11$). Die Gruppe MUD ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht repräsentativ.

53% der MOF-, 69% der OF-, 100% der MUD-, 92% der ARBD- und 55% der NROP- Patienten weisen oberhalb des Normwertes liegende iPTH- Werte auf. Dem entgegen sind bei 26% der MOF-, 17% der OF-, 8% der ARBD und 18% der NROP- Patienten iPTH- Werte < 10 vorhanden. 13% der Patienten waren parathyreoidektomiert (77% der Dialysepatienten, 15% der Nierentransplantierten, 8% der Prädialysepatienten).

Tabelle 10: Konzentration der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Ostase) in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Histologische Klassifikation	Ostase (BSAP) (8.5 - 17.9 µg/L)					
	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
MOF	11,0	4	5,81	9,5	6,0	18,9
OF	12,8	18	8,8	9,6	4,2	40,0
MUD	27,6	1	.	27,6	27,6	27,6
ARBD	12,6	4	9,8	8,1	7,0	27,3
NROP	22,6	4	19,9	14,9	9,0	51,8
Insgesamt	14,3	31	10,7	9,9	4,2	51,8

Die höchsten Mittelwerte der Ostase sind bei Patienten der Gruppe NROP zu erkennen ($22,6 \pm 19,9 \mu\text{g/L}$; $n=4$). Während sich die Patienten der Gruppen ARBD ($12,6 \pm 9,8 \mu\text{g/L}$; $n=4$) und OF ($12,8 \pm 8,8 \mu\text{g/L}$; $n=18$) hinsichtlich der alkalischen Knochenphosphatase kaum unterscheiden, reihen sich die Patienten der Gruppe MOF knapp hinter den beiden ein ($11,0 \pm 5,8 \mu\text{g/L}$; $n=4$)

25% der MOF-, 17% der OF-, 100% der MUD-, 25% der ARBD- und 50% der NROP-Patienten zeigen Ostasewerte oberhalb des Normwertes. Ostasewerte $< 8,5 \mu\text{g/L}$ sind bei 50% der MOF-, 39% der OF- und 50% der ARBD- Patienten vorhanden.

Insgesamt ist bei den erhobenen Parametern eine starke Streuung der Messwerte bei relativ geringen Fallzahlen vorhanden.

5.1.3 Unterschiede der Laborparameter zwischen den Gruppen CNI, TNI und NT sowie zwischen den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Aufgrund der geringen Fallzahlen in den untersuchten Gruppen wurde $\alpha=0.01$ gewählt. Nach Durchführung des Kruskal- Wallis- Test konnten zwischen den Gruppen CNI (Prädialysepatienten), TNI (Dialyse) und NT(nierentransplantiert) sowohl für Parathormon und Calcitriol als auch für alkalische Gesamtposphatase und Kreatinin signifikante Unterschiede festgestellt werden. Diese fanden sich mittels Mann- Whitney- U- Test für das Parathormon zwischen den Gruppen CNI>TNI ($p=0,004$) und CNI>NT ($p=0,01$), für die alkalische Gesamtposphatase zwischen den Gruppen CNI>TNI ($p=0,003$), für Calcitriol zwischen den Gruppen CNI<NT ($p=0,001$) und TNI<NT ($p=0,0001$) sowie für das Kreatinin zwischen den Gruppen

CNI<TNI ($p= 0,001$). Für alle anderen Laborparameter konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen festgestellt werden.

5.2 Zusammenhang zwischen Laborchemischen Parametern und histomorphometrischen Daten mittels Korrelation und Korrelationsanalyse.

5.2.1 Zusammenhang zwischen intaktem Parathormon, alkalischer Gesamtposphatase, Ostase, Calcitriol und Osteocalcin im Serum und den histomorphometrischen Parametern Oc.S/BS, ES/BS, OCS/BS, OS/BS und Ob.S/BS für die 3 Gruppen CNI, TNI und NT.

Korrelation der Messwerte von iPTH und von Oc.S/BS für die o. g. Gruppen

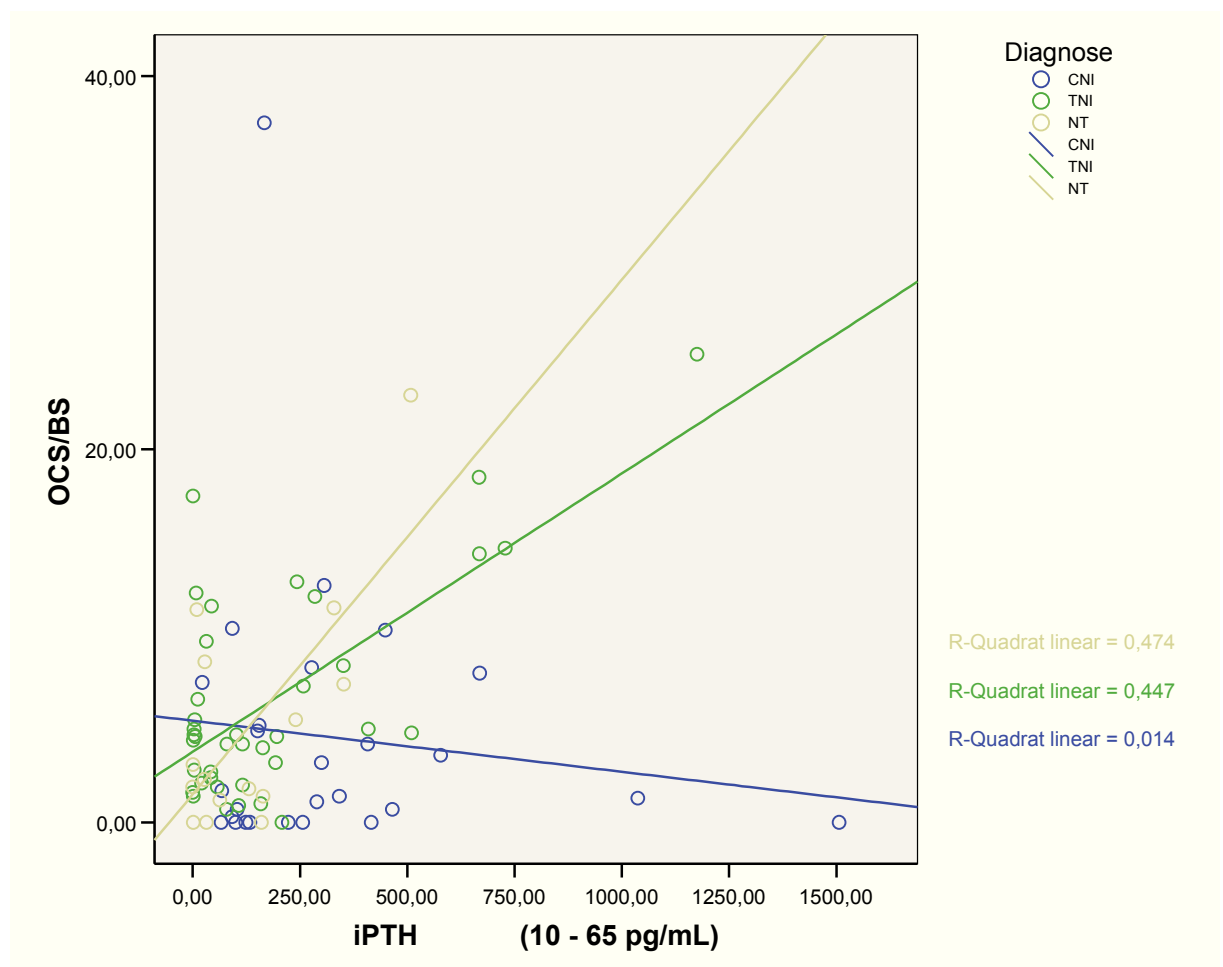


Abbildung 4: Korrelation von iPTH und von Oc.S/BS%.(Osteoclast covered surface/ bone surface) in den drei Hauptdiagnosegruppen

In der Gruppe der Prädialysepatienten ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Pearson von $r = -0,117$ ($n = 27$; $p = 0,562$) und somit eine negative Korrelation ohne Signifikanz. Bei den Dialysepatienten mit $r = 0,669$ ($n = 38$; $p = 0,0001$) und den nierentransplantierten Patienten mit $r = 0,688$ ($n = 15$; $p = 0,005$) zeigte sich hingegen eine mittlere Korrelation. Die Variablen sind positiv korreliert.

Korrelation der Messwerte von iPTH und von ES/BS für die 3 Gruppen CNI, TNI und NT

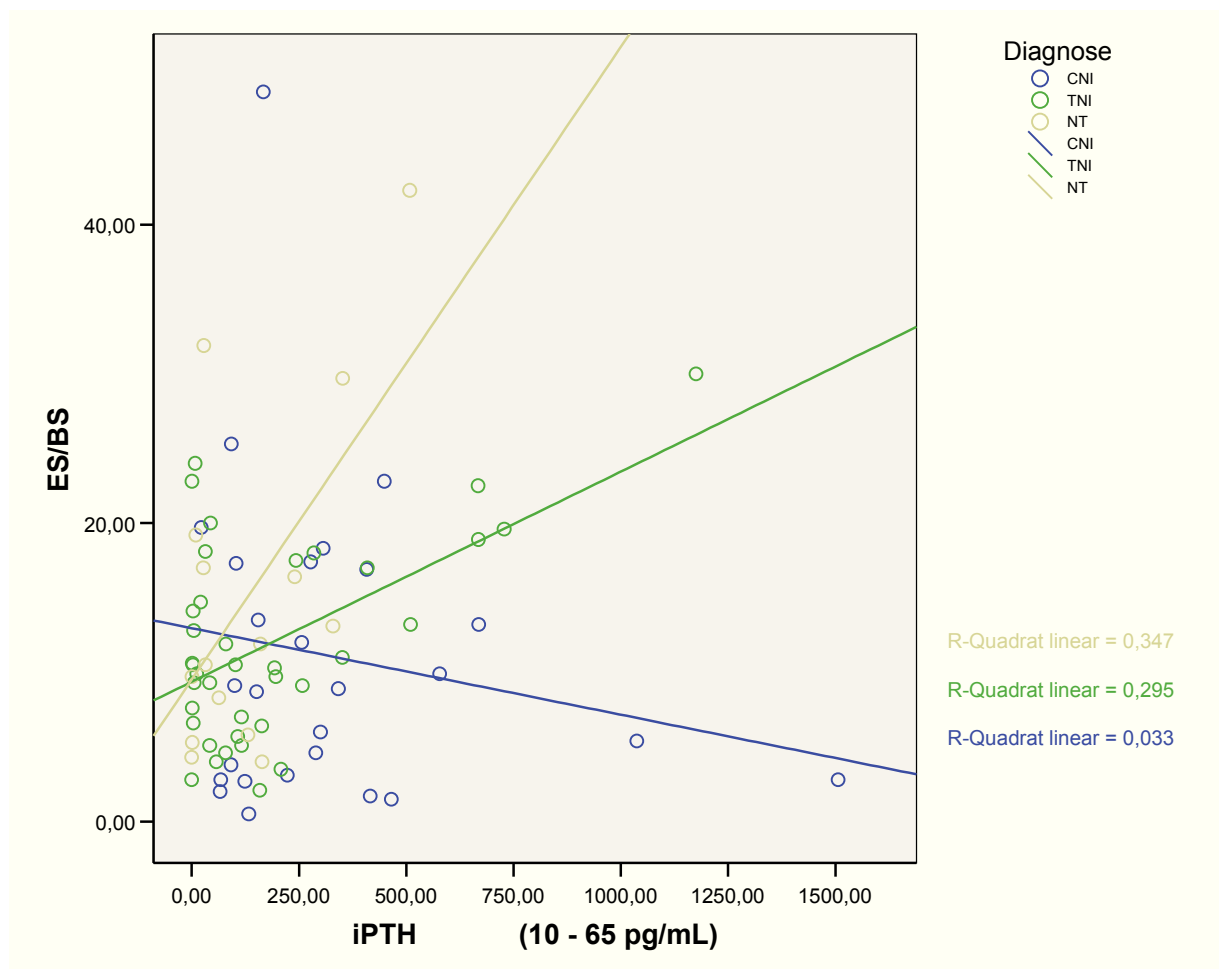


Abbildung 5: Korrelationen für die Werte von iPTH und von ES/BS% (Eroded surface/ bone surface) in den 3 Hauptdiagnosegruppen CNI, TNI und NT dargestellt.

Der errechnete Maßkorrelationskoeffizient nach Pearson lag bei den Prädialysepatienten bei $r = -0,181$ ($n = 27$; $p = 0,367$). Es zeigte sich damit eine negative und nicht signifikante Korrelation. In den beiden anderen Gruppen zeigte sich mit $r = 0,544$ ($n = 38$; $p = 0,0001$) bei den Dialyse- und mit $r = 0,589$ ($n = 15$; $p =$

0,021) bei den nierentransplantierten Patienten eine mittlere, nicht signifikante Korrelation. Die Variablen korrelieren positiv.

Korrelation der Messwerte von alkalischer Gesamtposphatase und von OS/BS in den 3 Gruppen CNI, TNI und NT

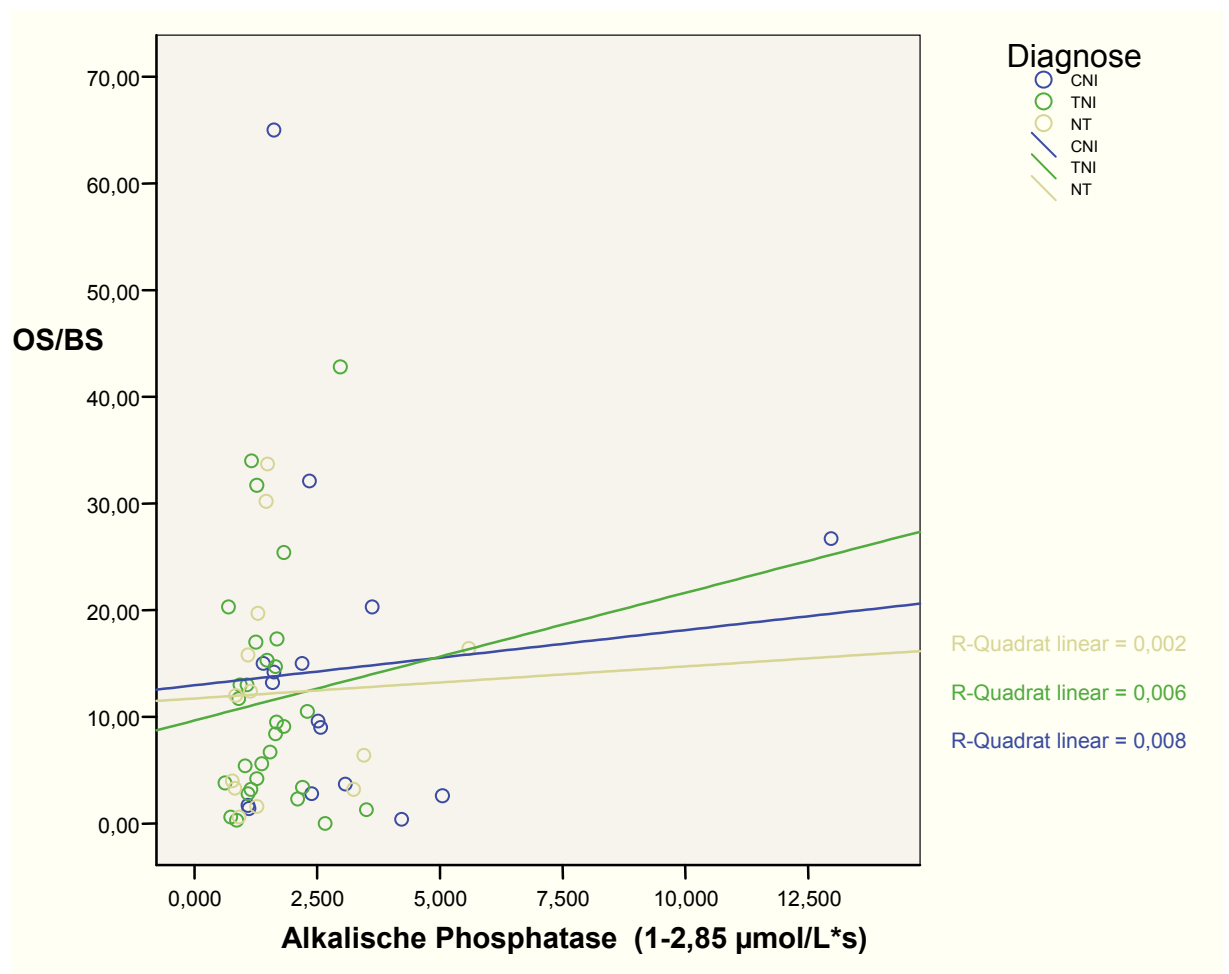


Abbildung 6: Korrelationen für die Werte von alkalischer Gesamtposphatase und von OS/BS% (Osteoid surface / bone surface) in den 3 Gruppen CNI, TNI und NT dargestellt.

In allen drei Gruppen fand sich eine nicht signifikante positive Korrelation für die o. g. Variablen: Präodialysepatienten: $r = 0,09$ ($n = 16$; $p = 0,736$), Dialysepatienten: $r = 0,077$ ($n = 29$; $p = 0,693$) und nierentransplantierte Patienten: $r = 0,04$ ($n = 13$; $p = 0,896$).

Korrelation der Messwerte von alkalischer Gesamtposphatase und von Ob.S/BS für die 3 Gruppen CNI, TNI und NT

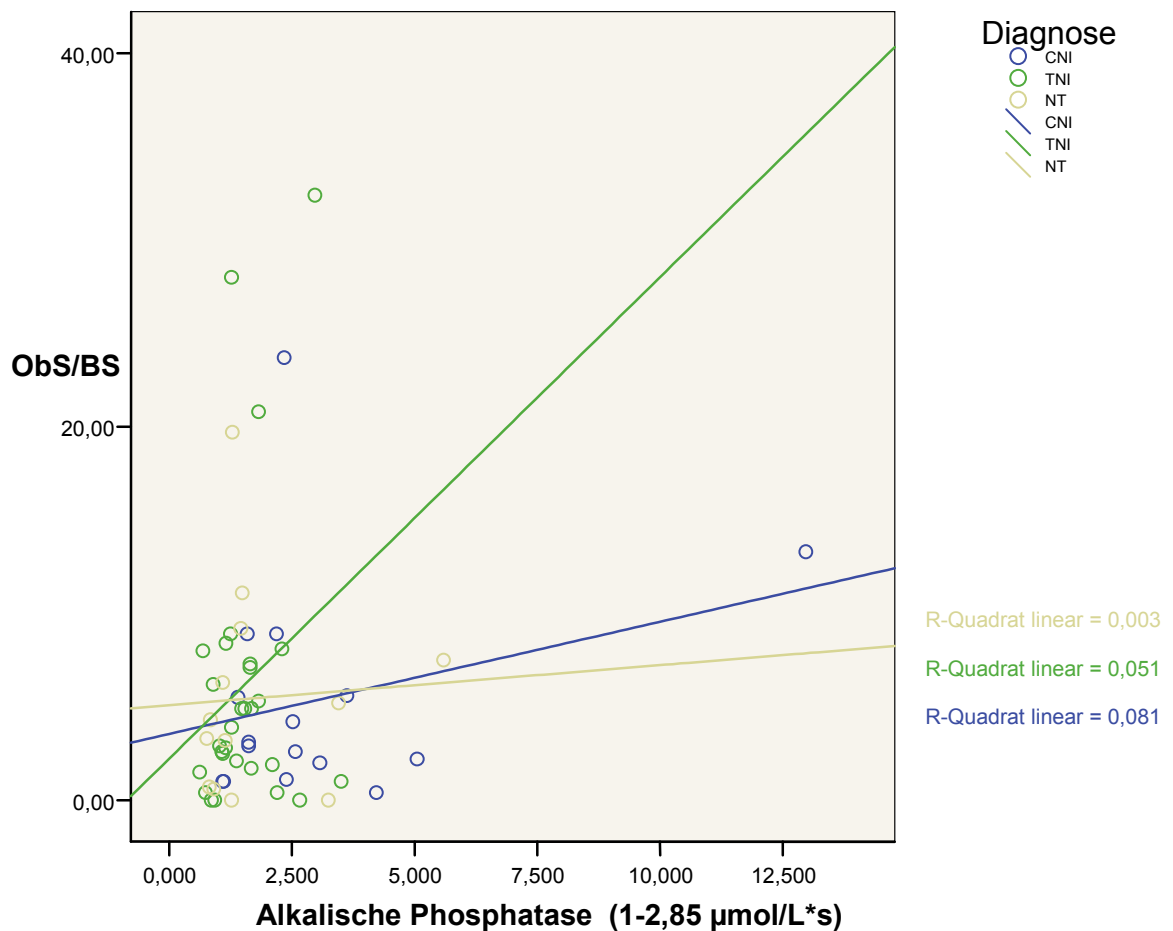


Abbildung 7: Korrelation für die Messwerte von alkalischer Gesamtposphatase und von Ob.S/BS.% (Osteoblast covered surface/ bone surface) In den 3 Gruppen CNI, TNI und NT

Es zeigte sich in allen Gruppen eine positive nicht signifikante Korrelation: Prädialysepatienten mit $r = 0,285$ ($n = 16$; $p = 0,285$), Dialysepatienten mit $r = 0,226$ ($n = 29$; $p = 0,239$), nierentransplantierte Patienten mit $r = 0,055$ ($n = 13$; $p = 0,858$).

Korrelation der Messwerte von alkalischer Knochenphosphatase und von OS/BS sowie Ob.S/BS im Gesamtkollektiv.

Bei Korrelation der Messwerte von alkalischer Knochenphosphatase mit den Werten von OS/BS ergab sich $r = 0,52$ ($n = 32$; $p = 0,779$) eine nicht signifikante Korrelation

Eine positive Korrelation ohne Signifikanz mit $r = 0,205$ ($n = 32$; $p = 0,26$) ergab sich für die Variablen alkalische Knochenphosphatase und Messwerte von Ob.S/BS.

Korrelation der Messwerte von Calcitriol und OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc./BS in den Gruppen CNI, TNI und NT.

Es zeigten sich in drei Gruppen für die korrelierten Messwerte nicht signifikante Korrelationsanalysen.

Calcitriol und Oc.S/BS

Prädialysepatienten: $r = -0,437$; $p = 0,104$; $n = 15$

Dialysepatienten: $r = -0,219$; $p = 0,254$; $n = 29$

Nierentransplantierte Patienten: $r = 0,303$; $p = 0,338$; $n = 12$

Calcitriol und ES/BS

Prädialysepatienten: $r = -0,326$; $p = 0,236$; $n = 15$

Dialysepatienten: $r = -0,398$; $p = 0,033$; $n = 29$

Nierentransplantierte Patienten: $r = 0,29$; $p = 0,361$; $n = 12$

Calcitriol und Ob.S/BS

Prädialysepatienten: $r = -0,394$; $p = 0,146$; $n = 15$

Dialysepatienten: $r = -0,282$; $p = 0,138$; $n = 29$

nierentransplantierte Patienten: $r = 0,072$; $p = 0,824$; $n = 12$

Calcitriol und OS/BS

Prädialysepatienten: $r = -0,425$; $p = 0,114$; $n = 15$

Dialysepatienten: $r = -0,414$; $p = 0,026$; $n = 29$

Nierentransplantierte Patienten: $r = 0,119$; $p = 0,714$; $n = 12$

Korrelation der Messwerte von Osteocalcin und OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS.

Die Korrelationsanalyse dieser Parameter zeigte bei den Dialysepatienten signifikante Ergebnisse für die Variablen Osteocalcin und OS/BS ($r = 0,705$; $p = 0,002$; $n = 17$), für Ob.S/BS und Osteocalcin ($r = 0,785$; $p = 0,0001$; $n = 17$), für ES/BS und Osteocalcin ($r = 0,628$; $p = 0,007$; $n = 17$) und für Osteocalcin und Oc.S/BS ($r = 0,699$; $p = 0,002$; $n = 17$).

In den anderen Gruppen erbrachten die Korrelationsanalysen keine signifikanten Ergebnisse.

Korrelation der Messwerte von Ostase und OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS in den Gruppen CNI, TNI und NT.

Die Korrelationsanalyse dieser Parameter zeigte bei den Dialysepatienten signifikante Ergebnisse für die Variablen OS/BS und Ostase ($r = 0,605$; $p = 0,005$; $n = 20$) und für Ob.S/BS und Ostase ($r = 0,711$; $p = 0,0001$; $n = 20$). In den anderen Gruppen erbrachten die Korrelationsanalysen keine signifikanten Ergebnisse.

5.3 T-Scores in den Gruppen CNI, TNI und NT und in den histologisch klassifizierten Untergruppen low – und high Turnover Osteodystrophie (LTO bzw. HTO), MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

5.3.1 Häufigkeitsverteilung der T- Scores in den Gruppen CNI, TNI und NT.

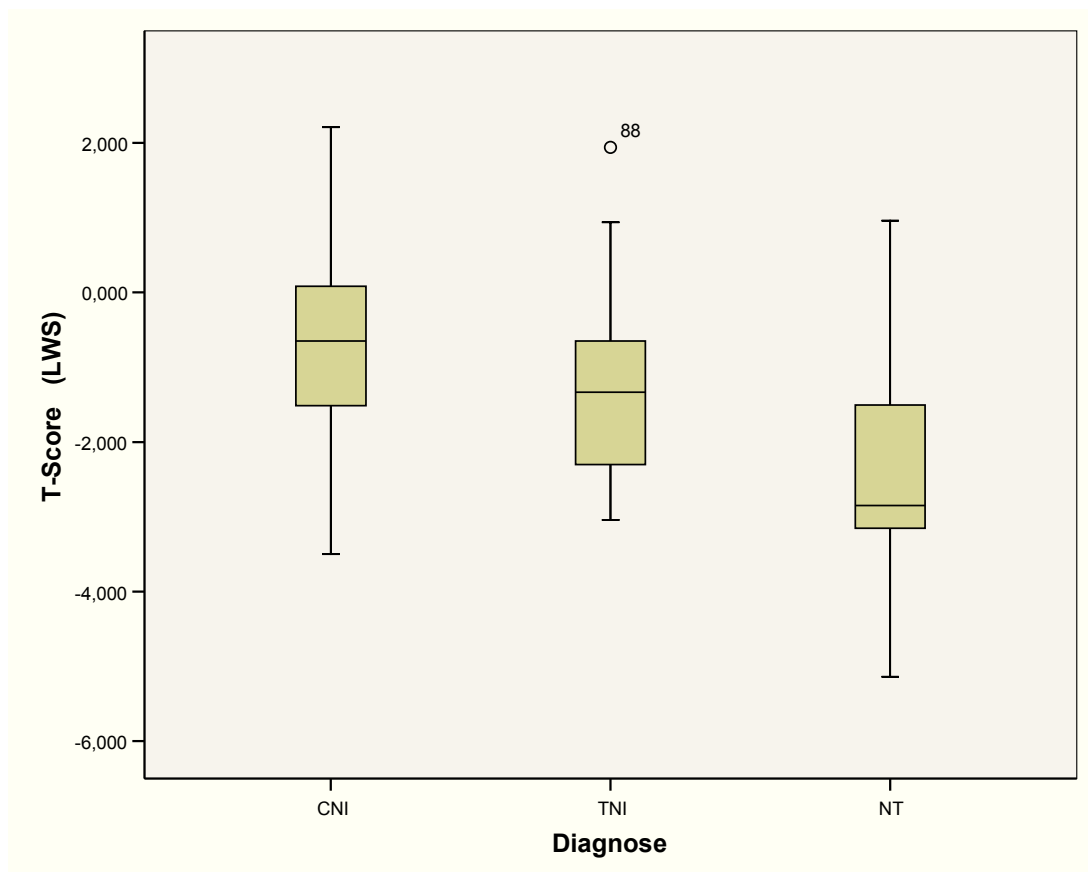


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Werte für den T-Score der LWS (Lendenwirbelsäule) in den 3 Gruppen CNI, TNI und NT.

Bei den Prädialysepatienten besteht definitionsgemäß an der Lendenwirbelsäule bei 22% eine Osteopenie und bei 13% eine Osteoporose. Bei den Dialysepatienten weisen 15% der Patienten eine Osteoporose und 44% eine Osteopenie auf. Nach Transplantation hingegen sind es 27% mit Osteopenie und 55% mit Osteoporose.

Tabelle 11: Mittelwerte des T- Score- LWS in den Gruppen CNI, TNI und NT.

T-Score (LWS)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
CNI	-0,8	23	1,3	-0,7	-3,5	2,2
TNI	-1,2	34	1,2	-1,3	-3,0	1,9
NT	-2,4	11	1,7	-2,9	-5,1	1,0
Insgesamt	-1,3	68	1,4	-1,2	-5,1	2,2

Die höchsten Mittelwerte des T- Scores (LWS) finden sich in der Gruppe der Prädialysepatienten ($-0,8 \pm 1,3$; $n= 23$), die niedrigsten bei den nierentransplantierten Patienten ($-2,4 \pm 1,8$; $n= 11$). Die Dialysepatienten liegen mit ihren Durchschnittswerten im mittleren Bereich ($-1,2 \pm 1,2$; $n = 34$).

Tabelle 12: Mittelwerte des T- Score- Schenkelhals in den Gruppen CNI, TNI und NT.

T-Score (SH)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
CNI	-1,7	23	1,5	-1,7	-4,8	1,1
TNI	-1,7	34	1,1	-1,8	-3,6	0,7
NT	-2,2	12	1,7	-1,9	-5,1	-0,1
Insgesamt	-1,8	69	1,3	-1,8	-5,1	1,1

Für den T- Score (SH) zeigen sich die niedrigsten Mittelwerte bei den nierentransplantierten Patienten ($-2,2 \pm 1,7$; $n= 12$). Die Prädialyse- und Dialysepatienten (CNI: $-1,7 \pm 1,5$ $n= 23$)(TNI: $-1,7 \pm 1,1$; $n= 34$) weisen nahezu identische Mittelwerte auf. Der Median hingegen verhält sich umgekehrt. 30% der Prädialyse-, 18% der Dialyse- und 42% der nierentransplantierten Patienten weisen eine Osteoporose auf. Eine Osteopenie konnte bei 39% der Prädialyse-, 62% der Dialyse- und 33% der nierentransplantierten Patienten festgestellt werden. 31% der Prädialyse-, 20% der Dialyse- und 25% der nierentransplantierten Patienten hatten einen Normalbefund.

Tabelle 13: Mittelwerte des T- Score- Femur gesamt in den Gruppen CNI, TNI und NT.

T-Score (ges. Fem)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
CNI	-1,0	23	1,3	-0,8	-4,5	0,9
TNI	-1,0	34	1,0	-1,2	-2,4	2,0
NT	-1,8	12	1,3	-1,5	-4,2	,11
Insgesamt	-1,2	69	1,2	-1,1	-4,5	2,0

Betrachtet man den gesamten Femur (= proximaler Femur), finden sich nur geringe Unterschiede der durchschnittlichen T- Scores. Die höchsten Mittelwerte zeigen die Prädialysepatienten ($-1,0 \pm 1,3$; $n= 23$). Mit minimalem Unterschied folgen die Dialysepatienten ($-1,0 \pm 1,0$; $n=34$). Die nierentransplantierten Patienten liegen mit $-1,8 \pm 1,3$ ($n= 12$) am tiefsten. 30% der Prädialyse-, 62% der Dialyse- und 32% der nierentransplantierten Patienten zeigen an dieser Stelle eine Osteopenie. 13% der Prädialysepatienten und 33% der nierentransplantierten Patienten haben eine Osteoporose, nicht jedoch die Dialysepatienten.

Tabelle 14: Mittelwerte für den T- Score am Trochanter major in den Gruppen CNI, TNI und NT.

T-Score (Troch.)						
DIAGNOSE	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
CNI	-,96913	23	1,231698	-,91000	-4,070	,940
TNI	-,91000	34	,994875	-1,01000	-2,210	1,930
NT	-1,44333	12	1,335429	-1,31500	-3,930	1,220
Insgesamt	-1,02246	69	1,139379	-1,07000	-4,070	1,930

Für den Trochanter major ergibt sich folgende Verteilung: die niedrigsten Mittelwerte für die T- Scores bei den Dialysepatienten ($-1,4 \pm 1,3$; $n= 12$), im mittleren Bereich die Prädialysepatienten ($-1,0 \pm 1,2$; $n=23$) und mit nur geringem Abstand die Dialysepatienten an der Spitze ($-0,9 \pm 1,0$; $n= 34$). 35% der Prädialysepatienten und 50% der Dialysepatienten und nierentransplantierten Patienten zeigen an dieser Stelle eine Osteopenie. 9% der Prädialysepatienten, 0% der Dialysepatienten und 17% der nierentransplantierten Patienten weisen eine Osteoporose auf. Ein Normalbefund liegt bei 76% der Prädialysepatienten, 50% der Dialysepatienten und 33% der nierentransplantierten Patienten vor.

5.3.2 T- Scores in den Gruppen LTO, HTO, MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

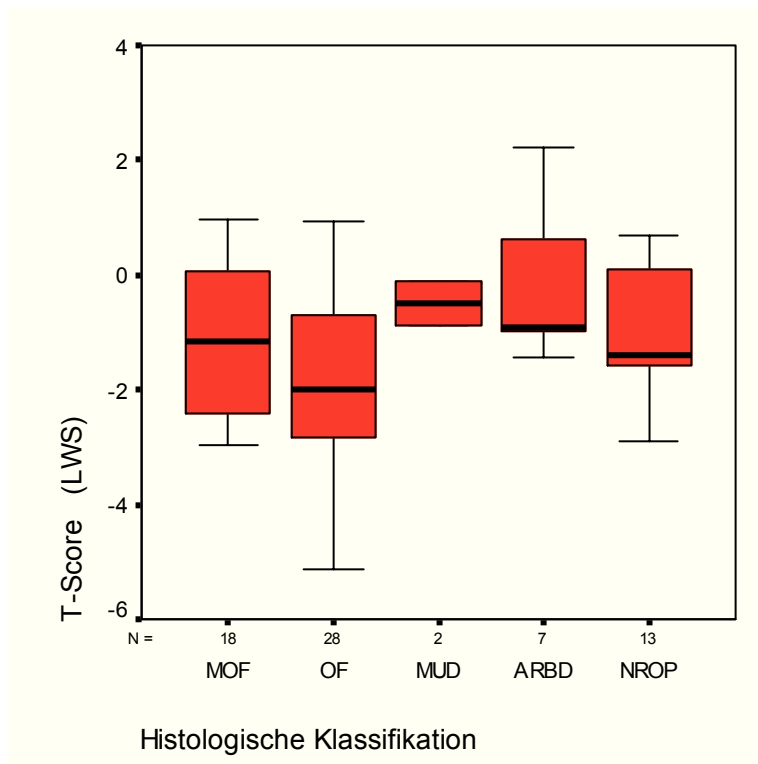


Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der T- Scores der LWS (Lendenwirbelsäule) in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Die niedrigsten Mittelwerte der T- Scores (LWS) finden sich in den Gruppen OF ($-1,84 \pm 1,4$; $n=28$) und MOF ($-1,1 \pm 1,2$; $n=18$). Die höchsten Mittelwerte zeigen sich in der Gruppe ARBD ($-1,2 \pm 1,5$; $n=7$). Dazwischen liegen die Gruppen MUD ($-0,5 \pm 0,5$; $n=2$) und NROP ($-0,2 \pm 1,1$; $n=13$). 44% der MOF-, 29% der OF-, 0% der MUD-, 14% der ARBD- und 46% der NROP- Patienten weisen osteopenische Veränderungen an der Lendenwirbelsäule auf. 17% der MOF-, 36% der OF- und 8% der NROP- Patienten haben osteoporotische Werte, nicht jedoch die MUD- und ARBD- Patienten.

Tabelle 15: Mittelwerte der T- Scores am Schenkelhals in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

T-Score (SH)						
Histologische Klassifikation	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
MOF	-1,2	17	1,5	-0,6	-4,1	1,1
OF	-2,1	29	1,3	-2,0	-5,1	0,7
MUD	-2,7	2	1,2	-2,7	-3,5	-1,8
ARBD	-1,3	8	1,2	-1,4	-3,6	0,5
NROP	-2,0	13	1,0	-1,9	-4,1	-0,2
Insgesamt	-1,8	69	1,3	-1,8	-5,1	1,1

Betrachtet man den Schenkelhals, so finden sich die niedrigsten Mittelwerte der T-Scores in den Gruppen MUD ($-2,7 \pm 1,2$; $n=2$), OF ($-2,1 \pm 1,3$; $n=29$) und NROP ($-2,0 \pm 1,0$; $n=13$). Die höchsten T-Scores ergaben sich in den Gruppen MOF ($-1,2 \pm 1,5$; $n=17$) und ARBD ($-1,3 \pm 1,2$; $n=8$). 24% der MOF-, 55% der OF-, 50% der MUD-, 50% der ARBD- und 69% der NROP- Patienten weisen osteopenische Veränderungen auf. Osteoporotische Werte wurden bei 24% der MOF-, 31% der OF-, 50% der MUD-, 13% der ARBD- und 23% der NROP- Patienten gefunden.

Tabelle 16: Mittelwerte der T- Scores am gesamten Femur in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

T-Score (ges. Fem)						
Histologische Klassifikation	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
MOF	-0,9	17	1,1	-1,0	-3,2	0,9
OF	-1,4	29	1,3	-1,1	-4,5	1,7
MUD	-1,9	2	1,1	-1,9	-2,7	-1,1
ARBD	-0,4	8	1,2	-,8	-1,7	2,0
NROP	-1,2	13	0,9	-1,1	-3,0	0,4
Insgesamt	-1,2	69	1,2	-1,1	-4,5	2,0

Ähnlich verhält es sich bei Betrachtung des ges. Femurs. Auch hier zeigen sich die niedrigsten Mittelwerte der T-Scores in den Gruppen MUD ($-1,9 \pm 1,1$; $n=2$) und OF ($-1,4 \pm 1,3$; $n=29$), gefolgt von der Gruppen NROP ($-1,2 \pm 0,9$; $n=13$) und MOF ($-0,9 \pm 1,1$; $n=17$). Die höchsten Mittelwerte der T-Scores ergaben sich in der Gruppe ARBD ($-0,4 \pm 1,2$; $n=8$). 41% der MOF-, 48% der OF-, 50% der MUD-, 38% der ARBD- und 54% der NROP- Patienten haben eine Osteopenie. Osteoporotische

Veränderungen ergaben sich für 6% der MOF-, 14% der OF-, 50% der MUD- und 8% der NROP- Patienten, nicht hingegen für die ARBD- Patienten

Tabelle 17: Mittelwerte der T- Scores am Trochanter major in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Histologische Klassifikation	T-Score (Troch.)					
	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
MOF	-0,8	17	1,2	-1,2	-2,5	1,2
OF	-1,2	29	1,2	-1,2	-4,1	1,9
MUD	-1,5	2	1,3	-1,5	-2,4	-0,6
ARBD	-0,5	8	0,7	-0,6	-1,7	0,5
NROP	-1,2	13	0,9	-1,2	-3,2	0,4
Insgesamt	-1,0	69	1,1	-1,1	-4,1	1,9

Ebenso zeigt es sich am Trochanter major. Die Gruppen MUD ($-1,5 \pm 1,3$; $n=2$), OF ($-1,2 \pm 1,3$; $n=29$) und NROP ($-1,2 \pm 0,9$; $n=13$) weisen die niedrigsten Mittelwerte der T- Scores auf. Die höchsten Mittelwerte ergaben sich für die Gruppen ARBD ($-0,48 \pm 0,7$; $n=8$) und MOF ($-0,8 \pm 1,2$; $n=17$). 53% der MOF-, 48% der OF-, 50% der MUD-, 13% der ARBD- und 46% der NROP- Patienten wiesen eine Osteopenie auf. Eine Osteoporose wurde bei 10% der OF- und 8% der NROP- Patienten nachgewiesen.

Tabelle 18: Mittelwerte des T- Scores an der Lendenwirbelsäule in den Gruppen HTO und LTO

Funktionelle Klassifikation Knochen turnover	T-Score (LWS)					
	Mittelwert	N	Standardabweichung	Median	Minimum	Maximum
High	-1,5	49	1,4	-1,5	-5,1	1,0
Low	-0,3	8	1,5	-0,9	-1,5	2,2
Insgesamt	-1,3	57	1,4	-1,2	-5,1	2,2

Es zeigt sich, dass die Mittelwerte des T- Scores an allen Messorten bei den HTO- Patienten (High- Turnover- Osteopathie) niedriger waren als bei den LTO- Patienten (Low- Turnover- Osteopathie). Für die Lendenwirbelsäule fand sich in der Gruppe HTO ein Mittelwert von $-1,5 \pm 1,4$ ($n=49$) und in Gruppe LTO ein Mittelwert von $-0,3 \pm 1,5$ ($n=8$), für den Schenkelhals wurde in der Gruppe HTO ein Mittelwert von $-1,8 \pm 1,4$ ($n=49$) und in der Gruppe LTO ein Mittelwert von $-1,3 \pm 1,2$ ($n=9$)

berechnet, am Trochanter major ergab sich bei den HTO- Patienten ein Mittelwert von $-1,1 \pm 1,2$ (n= 49) und bei den LTO- Patienten ein Mittelwert von $-0,6 \pm 0,8$ (n= 9) und am gesamten Femur konnte in der Gruppe HTO Mittelwert von $-1,3 \pm 1,2$ (n= 49) und in der Gruppe LTO ein Mittelwert von $-0,5 \pm 1,2$ (n= 9). 33% der HTO- und 25% der LTO- Patienten zeigten eine Osteopenie, während 27% der HTO- und keiner der LTO- Patienten eine Osteoporose aufwies.

5.3.3 Prüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den o. g. Gruppen mittels Kruskal- Wallis- H- und Mann- Whitney- U- Test.

Betrachtung der Gruppen HTO, LTO, MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Tabelle 19: Asymptotischen Signifikanz der T- Scores zwischen den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Kruskal-Wallis- Test	T-Score (SH)	T-Score (LWS)	T-Score (ges. Fem)	T-Score (Troch.)
Chi-Quadrat	4,824	7,934	4,365	3,350
Df	3	3	3	3
Asymptotische Signifikanz	0,185	,047	0,225	0,341

Aufgrund höherer Fallzahlen wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Anhand des Kruskal- Wallis- H- Test ergeben sich nur für den T- Score an der LWS signifikante Unterschiede ($p = 0,047$) zwischen den Untergruppen. Mittels Mann- Whitney- U- Test konnten diese zwischen den Gruppen $OF < ARBD$ mit $p = 0,035$ und $OF < NROP$ mit $p = 0,044$ nachgewiesen werden. Zwischen den Gruppen HTO/LTO konnten für die T- Scores keine Unterschiede festgestellt werden.

Betrachtung der Gruppen CNI (Prädialysepatienten), TNI (Dialysepatienten) und NT (Nierentransplantiert).

Es fanden sich sowohl zwischen den Gruppen $CNI > NT$ ($p = 0,012$) als auch zwischen $TNI > NT$ ($p = 0,027$) signifikante Unterschiede für den T- Score der Lendenwirbelsäule. Weitere signifikante Unterschiede der T- Scores an den o. g. Orten zwischen den Prädialyse-, Dialyse- und nierentransplantierten Patienten waren mittels Mann- Whitney- U- Test nicht eruierbar.

5.4 Zusammenhang zwischen den T- Scores und den histomorphometrischen Parameter mittels Korrelation und Korrelationsanalyse.

5.4.1 Zusammenhang zwischen den T- Scores an der Lendenwirbelsäule und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS.

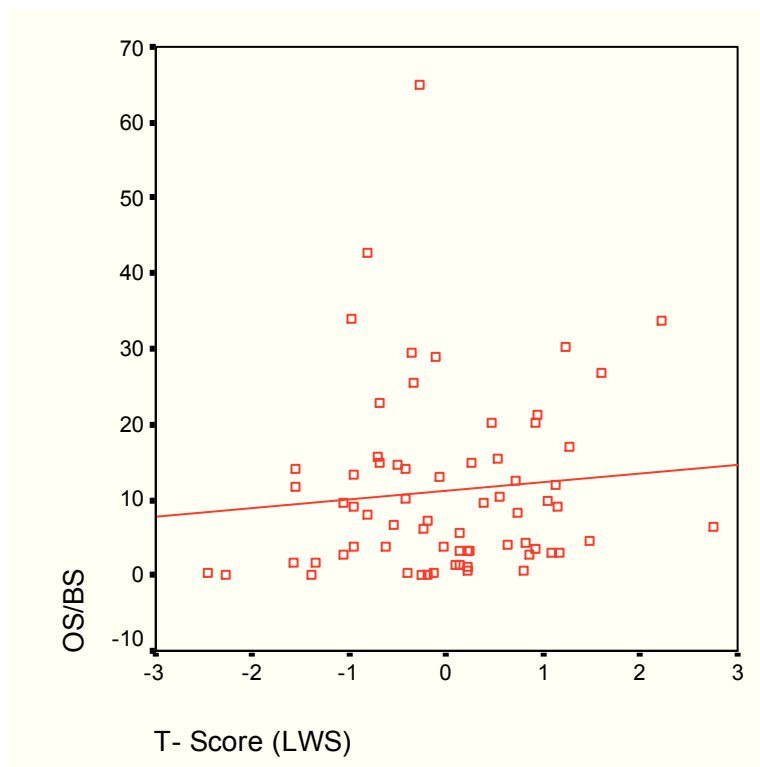


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen T- Score LWS und OS/BS%(Osteoid surface / bone surface).

Zwischen den T- Scores an der Lendenwirbelsäule und OS/BS besteht eine nicht signifikante positive Korrelation mit $r = 0,097$ ($n = 68$; $p = 0,433$). Ebenso verhält es sich für die Parameter Ob.S/BS ($r = 0,066$; $n = 68$; $p = 0,592$) und Oc.S/BS ($r = 0,136$; $n = 68$; $p = 0,268$). Im Gegensatz dazu korrelieren die Messwerte der Lendenwirbelsäule nicht signifikant negativ mit ES/BS ($r = -0,232$; $n = 68$; $p = 0,057$).

5.4.2 Zusammenhang zwischen den T- Scores am Schenkelhals und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und OcS/BS.

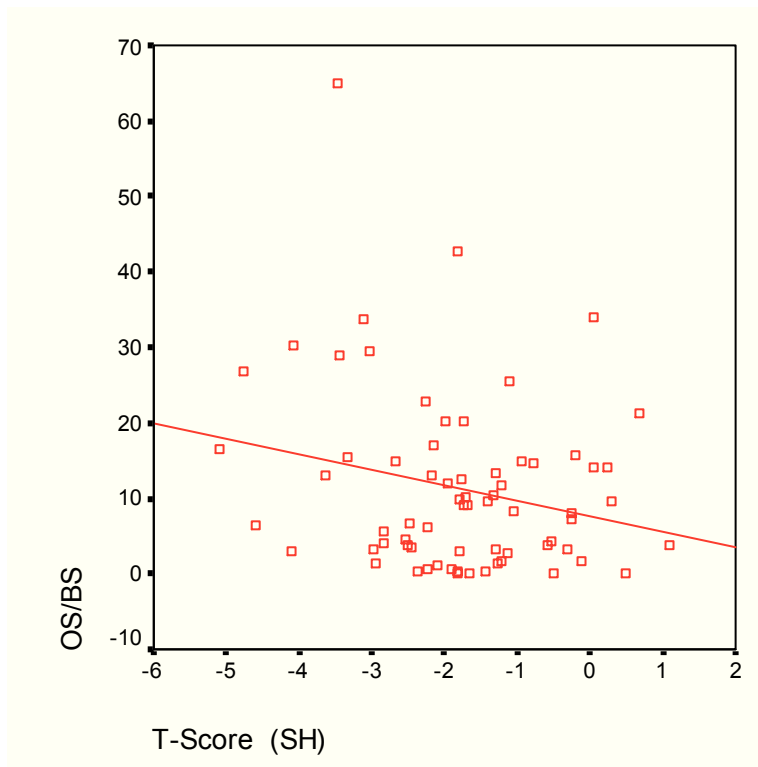


Abbildung 11: Zusammenhang zwischen den T- Scores am Schenkelhals und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).

Eine nicht signifikante negative Korrelation wurde zwischen den T- Scores (SH) und Ob.S/BS ($r = -0,094$; $n = 69$; $p = 0,441$), ES/BS ($r = -0,011$; $n = 69$; $p = 0,931$) und Oc.S/BS ($r = -0,074$; $n = 69$; $p = 0,547$) berechnet. Mit einem Korrelationskoeffizienten $r = -0,231$ ($p = 0,056$; $n = 69$) nach Pearson ergibt sich ein nicht signifikanter negativer Zusammenhang zwischen OS/BS und den T- Scores am Schenkelhals.

5.4.3 Zusammenhang zwischen den T- Scores am gesamten Femur und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, ES/BS und Oc.S/BS.

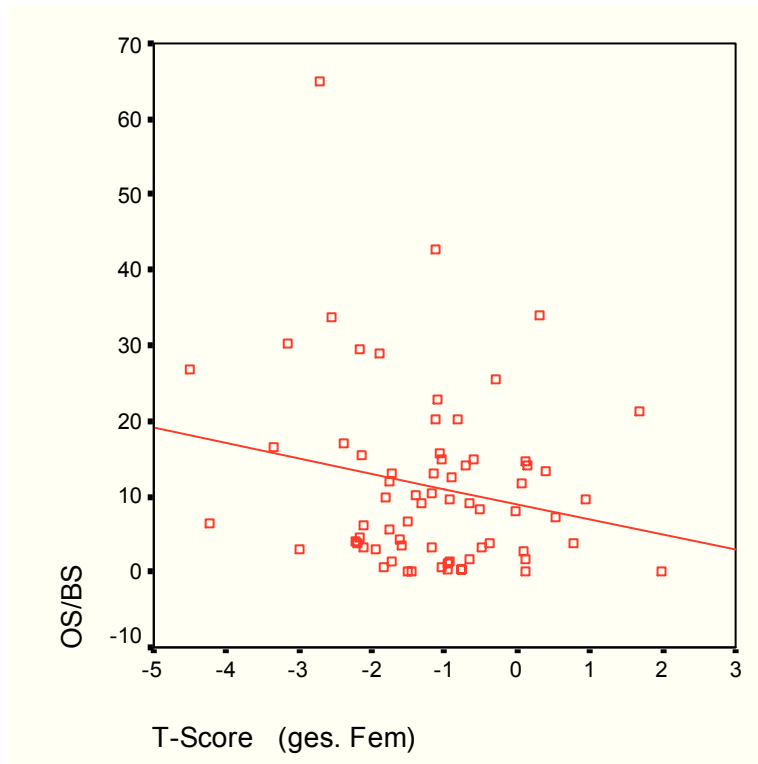


Abbildung 12: Zusammenhang zwischen den T- Scores am proximalen Femur (ges. Femur) und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).

Auch hier wurde zwischen den T- Scores am proximalen Femur (ges. Femur) und Ob.S/BS ($r = -0,094$; $n = 69$; $p = 0,444$), Oc.S/BS ($r = -0,074$; $n = 69$; $p = 0,547$) sowie ES/BS ($r = -0,071$; $n = 69$; $p = 0,56$) eine nicht signifikante negative Korrelation errechnet. Es ergab sich eine nicht signifikanter Zusammenhang mit OS/BS ($r = -0,203$; $n = 69$; $p = 0,094$).

5.4.4 Zusammenhang zwischen den T- Scores am Trochanter major und den histomorphometrischen Parametern OS/BS, Ob.S/BS, Oc.S/BS und ES/BS.

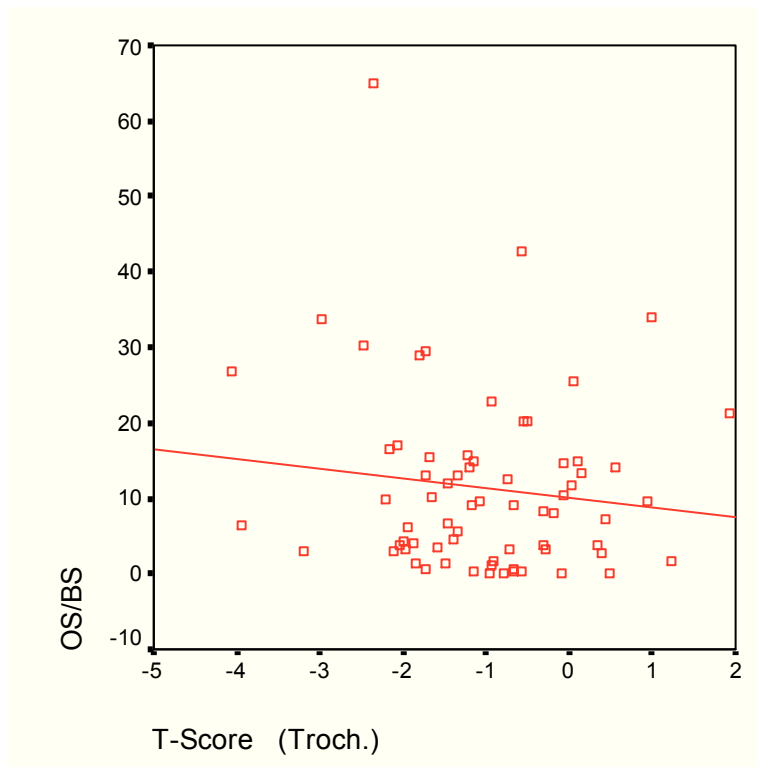


Abbildung 13: Zusammenhang zwischen den T- Scores am Trochanter major und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).

Für alle vier Parameter konnte eine nicht signifikante negative Korrelation mit den T-Scores am Trochanter major aufgezeigt werden: ES/BS mit $r = -0,066$ ($n = 69$; $p = 0,591$), OS/BS mit $r = -0,125$ ($n = 69$; $p = 0,307$), Ob.S/BS mit $r = -0,003$ ($n = 69$; $p = 0,979$) und Oc.SBS mit $r = -0,044$ ($n = 69$; $p = 0,719$).

6. Diskussion

Die spezielle Pathophysiologie und die morphologische Bandbreite der ossären Veränderungen machen die renale Osteodystrophie zu einer diagnostischen Herausforderung. Aufgrund der Erfassung struktureller und dynamischer Knochenparameter sowie der Möglichkeit der getrennten Beurteilung von Kortikalis und Spongiosa, stellt die Knochenhistologie mit Histomorphometrie den Goldstandard in der ROD- Diagnostik dar. Eine Minderung der Knochendichte ist bei ROD- Patienten wiederholt beschrieben worden [110]. Die DXA ist ein nicht invasives, schnell durchführbares, kostengünstiges Verfahren mit geringer Strahlenbelastung, welches einen Hauptpfeiler in der Osteoporosediagnostik darstellt [111]. Die Knochendichtemessung mittels DXA erlaubt nicht die Diagnose der ROD. Sie gibt Auskunft über den Schweregrad der Minderung der Knochenmasse. Eine Möglichkeit der Kombination mit weiteren nicht invasiven Untersuchungsmethoden (Messung der Knochenstoffwechselfparameter, Röntgen, Sonographie, klinische Symptomatik) würde die ROD- Diagnostik im klinischen Alltag stark vereinfachen und durch eine frühzeitige Intervention sowohl die Lebensqualität als auch die Morbidität und Mortalität der Patienten verbessern. Daraus leitet sich die wissenschaftliche Fragestellung dieser Arbeit ab.

Verfahren zur Bestimmung des Knochenmineralgehaltes sind quantitative Methoden, die keinerlei Aussage über die Knochenstruktur zulassen. Kernpunkt der Osteodensitometrie als planares Messverfahren ist die Bestimmung der Flächenbelegung eines Knochens mit Hydroxylapatit [114][115]. Dabei bedeutet integrale Messung, dass Spongiosa und Kortikalis zusammen erfasst werden [116].

Ziel ist es, aus dem daraus entstehenden Flächenwert die Knochenstabilität zu bewerten. Für die Abschätzung des absoluten Frakturrisikos ist die Erhebung des Knochenmineralgehaltes mittels DXA von besonderer Bedeutung und entspricht vor allem in der Osteoporosediagnostik dem heutigen Standard. [110][117]. Eine besonders hohe Sensitivität zur Unterscheidung zwischen gesunden Freiwilligen und osteoporotischen Patienten wurde für die Trochanter- Region gefunden [118][119]. DXA- Messungen gelten als „Goldstandard“ der Osteodensitometrie [116]. Die Knochenstabilität insgesamt wird jedoch durch mehrere Parameter bestimmt: die Knochenmineraldichte (BMD), das Verhältnis von Spongiosa zu Kompakta, Vernetzung

sowie Anordnung der Stäbe und Platten in der Spongiosa, osteoklastische Perforation der Bälkchen, Qualität der Grundsubstanz, Qualität und Quervernetzung des Kollagens und Ablauf der Koordination der Reparaturmechanismen. Hauptort des Knochenumbaus ist aufgrund ihrer großen Oberfläche die Spongiosa. Ein koordinierter Knochenumbau sichert die mechanische Stabilität und Qualität der Knochenstruktur [120].

Die gute Aussagekraft der DXA in der Osteoporosedagnostik im Gegensatz zur ROD-Diagnostik kann in der unterschiedlichen Pathologie begründet sein. Bei der Osteoporose kommt es aufgrund unterschiedlicher Faktoren (Östrogenmangel, Kortisontherapie, genetische Risikofaktoren, Alter, Diabetes, Bewegungsmangel...) zum verstärkten Knochenabbau und/oder zu einem verringertem Knochenaufbau mit Verschmälerung, Perforation und Verlust einzelner Knochenbälkchen und folgender Verstabung (Ersatz der Platten durch Stäbe) der Spongiosa. Massiver PTH- Einfluss sowie die PTH- Resistenz am Knochen, fibröser Umbau (Endostfibrose, Fibroosteoklasie), Resorptionslakunen mit Osteoiddeposit und andere typische Pathologien der ROD fehlen bei der Osteoporose. Die adäquate Beurteilung der genannten Veränderung entzieht sich jedoch der DXA.

Aufgrund all dieser Tatsachen scheint die mangelnde Aussagekraft der DXA bezüglich der Klassifikation der ROD verständlich. Ähnliche Ergebnisse erbrachte eine Folgestudie an einem größeren Patientenkollektiv von G. Lehmann et al. 2010 [121].

In dieser Studie wurden lediglich zwischen den Gruppen OF(Osteitis fibrosa)/ARBD(adyname renale Knochenkrankheit) mit $p=0,035$ und OF/non ROD mit $p=0,044$ signifikante Unterschiede hinsichtlich des T- Scores an der LWS nachgewiesen (wobei diese Werte in der Gruppe OF signifikant niedriger waren als in den beiden anderen Gruppen). Hinsichtlich der drei Hauptdiagnosegruppen zeigten sowohl die Prädialysepatienten als auch die Dialysepatienten signifikant höhere T-Score Werte an der LWS als die nierentransplantierten Patienten, mit einem deutlichen Anstieg der Osteoporosehäufigkeit nach Transplantation. Diese Daten sind identisch mit vielen Studien zur Entstehung einer Osteoporose nach Transplantation aufgrund von Glukokortikoiden und immunsuppressiver Therapie. Vor allem in den ersten 6 Monaten nach Transplantation scheint der Knochenmasseverlust am höchsten zu sein [68][69][79]. Es werden Werte bis zu 8% beschrieben [112][113].

Die fehlende Aussagekraft der DXA über den Typ der renalen Osteodystrophie, wie es in dieser Studie ermittelt wurde, ist enttäuschend und sicherlich multifaktoriell bedingt.

Aufgrund der Aufteilung des Patientenkollektivs in die histologisch klassifizierten kleinen Untergruppen sowie der großen Streuung der Messwerte ist die Aussagekraft insgesamt eingeschränkt.

Hinsichtlich der histologisch klassifizierten Form der ROD innerhalb der drei Hauptdiagnosegruppen ergab sich folgendes Bild: Prädialysepatienten (CNI): High-Turnover- Osteopathie (HTO)= 56% (23,3% milde Form der Ostitis fibrosa (MOF), 30% Ostitis fibrosa (OF), 3% gemischt urämische Osteodystrophie (MUD), Low-Turnover Osteopathie (LTO) = 23,3%(23,3% adynome renale Knochenkrankheit (ARBD) und 20% non ROD. Dialysepatienten (TNI): HTO= 70% (24% MOF, 44% OF, 2% MUD), LTO= 14% (14% ARBD) und 16% non ROD.

Nierentransplantierte Patienten (NT): HTO= 76% (29% MOF, 47% OF, 0% MUD), LTO= 12%(12% ARBD) und 12% non ROD. Somit ist die Ostitis Fibrosa und deren milde Form die am häufigsten diagnostizierte Form der ROD, vor allem bei Dialyse- und nierentransplantierten Patienten. Auch die oben genannte Studie an einem größeren Patientenkollektiv erzielte hinsichtlich der Häufigkeit der histologisch klassifizierten Formen der ROD ähnliche Ergebnisse [121]. Zudem gibt es Daten, die einen Rückgang der Prävalenz der OF [122] mit einem gleichzeitigen Anstieg der Prävalenz der ARBD bei den chronisch niereninsuffizienten Patienten [123] und die ARBD als häufigste Manifestation der ROD bei den Dialysepatienten beschrieben haben [65]. Der Anstieg der HTO bei den Dialysepatienten und nach Transplantation könnte in einem weniger aggressiven Suppressionsmanagements des SHPT mit begründet sein [124]. In diesem Patientenkollektiv kam es offensichtlich nicht zu der häufig beschriebenen Übersuppression des SHPT durch zu hohe Dosen an aktivem Vitamin D3 [59][62]. Folge ist vermutlich der höhere OF- bzw. MOF- und der geringere ARBD- Anteil am Gesamtkollektiv.

Die Untersuchung der serologischen und histomorphometrischen Parameter auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang erbrachte für iPTH, AP, BAP, Osteocalcin und Calcitriol teilweise die erwarteten Ergebnisse.

Das intakte Parathormon war in allen drei Gruppen (CNI, TNI, NT) durchschnittlich zu hoch. Mit dem höchsten Mittelwert von $325,7\text{pg/mL} \pm 325,1\text{pg/ml}$ ($n=27$) unterschieden sich die Patienten der Gruppe CNI sowohl von Gruppe TNI ($p= 0,004$) als auch von Gruppe NT ($p= 0,01$) signifikant. Weiterhin wurden in den Gruppen NT und TNI

signifikante Korrelationen von iPTH und den histomorphometrischen Knochenabbauparametern ES/BS und Oc.S/BS berechnet. Für Oc.S/BS fand sich sowohl bei den Dialysepatienten ($r = 0,669$; $p = 0,0001$) als auch bei den Nierentransplantierten ($r = 0,688$; $p = 0,005$) ein mittlerer, nahezu hoher Zusammenhang mit der Höhe des iPTH- Spiegels im Blut. Ebenso ergab es sich für ES/BS: mit $r = 0,544$ ($p = 0,0001$) in Gruppe TNI zeigte sich ein mittlerer Zusammenhang der beiden Variablen. Obwohl keine signifikanten Unterschiede zwischen den histologisch klassifizierten Gruppen bestanden, zeigten sich die höchsten Durchschnittswerte bei den OF- und ARBD Patienten.

Das iPTH ist der bedeutsamste Parameter in der serologischen Primär- und Verlaufs-Diagnostik der ROD. Ein adynamer Knochen (LTO) bei Dialysepatienten kann relativ sicher bei iPTH Werten unter 100pg/ml angenommen werden, das Frakturrisiko steigt allerdings schon bei Werten unter 200 pg/ml an [59][62][83][84][85]. Werte über 500 pg/ml deuten auf einen aktiven Knochen hin (HTO). Der Graubereich dazwischen lässt keine Rückschlüsse auf den Knochenstoffwechsel zu [84][85][62][59][86][87]. Zudem existieren interindividuell große Schwankungsbreiten: bei einigen Dialysepatienten zeigte sich bei histomorphometrisch gesicherter HTO ein zweifach erhöhtes iPTH, andere wiesen bei 20- fach erhöhten Werten einen normalen oder sogar verminderten Knochenumsatz auf [88]. Es ist darauf zu achten, welcher Assay Verwendung findet, denn durch die Erfassung unterschiedlicher Fragmente (mit unterschiedlicher Funktion) können die Ergebnisse um bis zu 100% variieren [124]. Diese Fakten können eine mögliche Erklärung für die o. g. Verteilung der Mittelwerte und der begrenzten Korrelation der histologisch klassifizierten Gruppen mit den histomorphometrischen Abbauparametern (sowie die geringen Patientenzahlen) sein. Weiterhin ist ein späterer Beginn und gegebenenfalls eine niedrigere Dosierung einer Suppressionstherapie eine mögliche Ursache für die signifikant höheren iPTH- Werte der Prädialysepatienten.

Bei den Dialysepatienten zeigten sich in der Korrelationsanalyse signifikante Ergebnisse für die Variablen OS/BS und Ostase ($r = 0,605$; $p = 0,005$; $n = 20$) und für Ob.S/BS und Ostase ($r = 0,711$; $p = 0,0001$; $n = 20$). Die Ostase ist ein wichtiger serologischer Marker des Knochenanbaus. In der ROD- Diagnostik wird er zur Primärdiagnostik und Verlaufskontrolle unter Therapie, vor allem in Kombination mit iPTH, verwendet [62][89][127]. Somit wird die Aussagekraft der Ostase durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt.

Für die alkalische Gesamtphosphatase (AP) zeigten sich, ähnlich dem iPTH, die höchsten Mittelwerte bei den Prädialysepatienten ($3,1 \pm 2,9 \mu\text{mol/L*s}$; $n= 16$). Sie unterschieden sich signifikant von den Dialysepatienten ($p= 0,003$). Weitere signifikante Ergebnisse hinsichtlich der AP wurden nicht nachgewiesen. Die Kombination des iPTH und der BAP, nicht jedoch der AP, ist in der Praxis eine gute Methode zur Diagnostik einer HTO bzw. LTO sowie zur Verlaufskontrolle [62][89].

Die Dialysepatienten zeigten signifikante Ergebnisse für die Variablen Osteocalcin und OS/BS ($r= 0,705$; $p= 0,002$; $n= 17$), für Ob.S/BS und Osteocalcin ($r= 0,785$; $p= 0,0001$; $n= 17$), für ES/BS und Osteocalcin ($r= 0,628$; $p= 0,007$; $n= 17$) und für Osteocalcin und Oc.S/BS ($r= 0,699$; $p= 0,002$; $n= 17$). Es besteht also ein Zusammenhang mit knochen- und knochenabbauenden Prozessen. Osteocalcin ist ein von Osteoblasten gebildetes Peptidhormon, das als Marker für osteoanabole Prozesse und erhöhtem Knochenumsatz verwendet wird. Damit wird die Aussagefähigkeit von Osteocalcin durch die Ergebnisse dieser Studie bestätigt.

Die Mittelwerte für Calcitriol waren in der Gruppe der Nierentransplantierten innerhalb des Normbereiches ($40,4 \pm 19,6\text{pg/ml}$; $n= 12$). Sowohl die Dialyse- ($13,2 \pm 6,4\text{pg/ml}$; $n=29$) als auch die Prädialysepatienten ($11,7 \pm 8,5\text{pg/ml}$; $n= 15$) zeigten Mittelwerte unterhalb des Normbereiches. Innerhalb der histologisch klassifizierten ROD- Gruppen waren die ARBD- Patienten die einzigen mit im Normbereich liegenden Mittelwerten für Calcitriol. Signifikante Unterschiede bzw. signifikante Korrelationen mit histomorphometrischen Knochen- und Abbauparametern zeigten sich nicht.

Über die Hälfte des Patientenkollektivs erhielt eine Vitamin D3- Therapie. Sowohl zwischen den Gruppen CNI<NT ($p= 0,001$) und TNI<NT ($p= 0,0001$) konnten signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe des Calcitriolspiegels nachgewiesen werden. Dies spricht für die oben erwähnte weniger aggressive Suppressionstherapie mittels Vitamin D3 sowie für einen Anstieg der körpereigenen Vitamin D3- Produktion nach erfolgreicher Nierentransplantation.

Durch eine Calcitrioltherapie kommt es zum Anstieg der Knochenmasse sowie zum Abfall des Serum- iPTH- Spiegels [125]. Hinsichtlich des iPTH- Spiegels erbrachte diese Studie ähnliche Ergebnisse, hinsichtlich der T- Scores an der LWS konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

Die Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und den histomorphometrischen Parametern erbrachte an keinem Messort (LWS, SH, prox. Femur..) das gewünschte Ergebnis. Ein Rückschluss von der Höhe des T- Scores auf einen histomorphometrischen Parameter ist nicht möglich.

7. Schlussfolgerung

Die Zusammenhänge zwischen den serologischen Knochenstoffwechselfparameter und den histomorphometrischen Parametern bei den Dialysepatienten sind sehr interessant und bestätigen das diagnostische Vorgehen in der klinischen Praxis. Sie lassen sich jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht in den histologisch klassifizierten Gruppen nachweisen.

Eine Zuordnung zu HTO bzw. LTO anhand der Laborparameter ist realistisch, die Bestimmung des histologischen Typs überschreitet deren Aussagefähigkeit deutlich.

Eine prospektive Studie an einem größeren Patientenkollektiv könnte eventuelle Zusammenhänge zwischen histologischen und serologischen Parametern nachweisen.

Aufgrund des fehlenden Zusammenhangs zwischen Knochendichte und Histomorphometrie ist eine Erweiterung der diagnostischen Aussagefähigkeit der DXA in der ROD- Diagnostik nicht möglich.

Die Knochenhistologie mit Histomorphometrie bleibt demnach die beste Methode in der Diagnostik der ROD und kann nicht durch die hier untersuchten nicht invasiven Verfahren ersetzt werden.

Literatur

1. Frei U., Schober- Halstenberg H.- J.: Nierenersatztherapie in Deutschland. QuaSi-Niere Jahresbericht 1995 bis 2005/2006, Berlin, Deutschland. Die Daten wurden von QuaSi- Niere zur Verfügung gestellt. Interpretation und Auswertung dieser Daten unterliegen der Verantwortung des Autors
2. Haas M.: Renal Osteodystrophy. *European Nephrology* 2007;1: 35-37
3. Meguid E. N., Bello A. K.: Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005; 365 : 331–340
4. Ruggenti, P. ; Schieppati, A. ; Remuzzi, G.: Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet* 2001; 357: 1601–8
5. Horn S.: Renale Osteopathie. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2001; 8 3: 20- 24
6. Mayer G.: Epidemiologie und Pathophysiologie des sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz. *Nephro News* 2010; 2
7. Silver J., Kilav R., Naveh- Many P.: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: F376- 376
8. Tolouian R, Hernandez GT, Chiang WY, Gupta A: A new approach for evaluating bone turnover in chronic kidney disease. *European J of Internal Medicine* 2010; 21: 230- 232
9. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-281
10. Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al.: Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1004-1013
11. Scherberich J.E.: Kalzium- Phosphat- und Knochenstoffwechsel. *Der Nephrologe* 2008; 3: 507- 517
12. Levin A., Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL.: Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and

- phosphorus in patients with chronic kidney disease *Kidney Int* 2007; 71: 31-38
13. Nykjaer A. et al.: An Endocytic Pathway. Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D₃. *Cell* 1999; 96: 507- 515
 14. Godyn JJ et al. : A dual block to cell cycle progression in HL60 cells exposed to analogues of vitamin D₃. *Cell Prolif* 1994; 27: 37- 46
 15. Szabo A, Ritz E, Schmidt-Gayk H, Reichel G.: Abnormal expression and regulation of vitamin D receptor in experimental uremia. *Nephron*. 1996; 73: 619–28.
 16. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y., et al.: Decrease 1,25- dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 1993; 92: 1436- 1442
 17. Tokumoto M., Tsuruya K, Fukuda K., et al.: Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2002; 62: 1196- 1207
 18. Li YC et al.: Targeted ablation of the vitamin D receptor: an animal model of vitamin D- dependent rickets of type II with alopecia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9831- 9835
 19. Shiizaki K et al.: Improvement of impaired calcium and skeletal homeostasis in vitamin D- receptor knockout mice by high dose of calcitriol and maxacalcitol. *Bone* 2009; 45: 964- 971
 20. Li YC et al.; Normalization of Mineral Ion Homeostasis by Dietary Means Prevents Hyperparathyroidism, Rickets, and Osteomalacia, But Not Alopecia in Vitamin D Receptor-Ablated Mice. *Endocrinology* 1998; 139: 4391- 4396
 21. Ho C et al.: A mouse model of human familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Nat Genet* 1995; 11: 389- 394
 22. Goodman WG et al.: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics.

- Kidney Int 2008; 74: 276-288
23. Moallem E et al.: RNA-Protein Binding and Post-transcriptional Regulation of Parathyroid Hormone Gene Expression by Calcium and Phosphate. *J Biol Chem* 1998; 273: 5253- 5255
 24. KDOQI/KDIGO: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative 2002
 25. Lopez-Hilker S et al.: Hypocalcemia may not be essential for the development of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *J Clin Invest* 1986; 78: 1097- 1102
 26. Doumouchsis K et al.: Regulatory effect of parathyroid hormone on sRANKL-osteoprotegerin in hemodialysis patients with renal bone disease. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 49- 55
 27. Parfitt AM: The hyperparathyroidism of chronic renal failure: A disorder of growth *Kidney Int* 1997; 52: 3- 9
 28. Ramirez JA et al.: Direct in vivo comparison of calcium-regulated PTH secretion in normal volunteers and patients with secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1489- 1494
 29. Indridason OS et al.: Non suppressible parathyroid- secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50: 1663-1671
 30. Kantor T et al.: The assay of the hypercalcemic PTH fragment inhibitor with PTH provides a more accurate assessment of ROD compared to the iPTH assay. *Sci B* 2003; 23: 69- 73
 31. Hruska KA, Teitelbaum SL, Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166- 74
 32. Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2755- 2760
 33. Riccardi D et al.: Dietary phosphate and parathyroid hormone alter the expression

- of the calcium- sensing – receptor (CaR) and the Na⁺- dependent Pi transporter (Na-Pi2) in the rat proximal tubule. *Pflugers Arch* 2000; 441: 379- 387
34. Cozzolino M . et al.: Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 75- 80
 35. Shimada T, *Am J Physiol Renal* 2005; 288: F1088- F1095
 36. Silver J et al.: Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 1986; 78: 1296- 1301
 37. Ben- Dov IZ et al.: The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003- 4008
 38. Westerberg PA et al.: Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007; 22: 3202–7
 39. Komaba H et al.: FGF23–parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292- 298
 40. Galitzer H et al.: Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 211- 218
 41. Komaba H et al.: Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients *Kidney Int* 2010; 77: 232- 238
 42. Dusso AS et al: P21(WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001; 59: 855-865
 43. Liu M et al.: Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937. *Genes Dev* 1996; 10: 142- 153
 44. Mathew S, Davies M, Lund R, et al., Function and effect of bone morphogenetic protein- 7 in kidney bone and the bone vascular links in CKD, *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 43- 50

45. Gonzalez EA, Lund RJ, Martin KJ, et al., Treatment of a murine model of high-turnover renal osteodystrophy by exogenous BMP- 7, *Kidney Int*, 2002; 61: 1322-1331
46. Bushinsky DA, Wolbach W, Sessler NE, et al., Physiochemical effects of acidosis on bone calcium flux and surface ion composition, *J Bone Miner Res*, 1993; 8: 93-102
47. Bichara M, Merciere O, Borensztein P, et al., Acute metabolic acidosis enhances circulating parathyroid hormone, wich contributes to the renal response against acidosis in the rat. *J Clin Invest*, 1990; 86: 430- 486
48. D. Drenkhahn (Hrsg.): *Anatomie*. Band 1, 16. Auflage, Urban & Fisher, München 2003; S. 134–135
49. Kasperk / Ziegler: *Knochenstoffwechsel*. In: Thomas (Hrsg.): *Labor und Diagnose*, 5. Auflage
50. Dusso, A.S. et al. (2005): Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28
51. Ehrlich, P. J.; Lanyon, L. E.: Mechanical Strain and Bone Cell Function: A Review. *Osteoporosis International* 2002; 13: 688–700.
52. You, J.; Yellowley, C. E.; Donahue, H. J.; Zhang, Y.; Chen, Q.; Jacobs, C. R. . Substrate Deformation Levels Associated With Routine Physical Activity Are Less Stimulatory to Bone Cells Relative to Loading-Induced Oscillatory Fluid Flow. *Journal of Biomechanical Engineering* 2000; 122: 387–394.
53. D'ippolito, Gianluca; Schiller, Paul C.; Ricordi, Camillo; Roos, Bernard A.; Howard, Guy A.: Age-Related Osteogenic Potential of Mesenchymal Stromal Stem Cells from Human Vertebral Bone Marrow. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14 : 1115– 1122
54. Kurihara, N., Chenu, C., Miller, M., Civin, C. and Roodman, G. D.: Identification of committed mononuclear precursors for osteoclast-like cells in long term human

marrow cultures. *Endocrinology* 1990;126: 2733-2741.

55. Tsukii, K. et al.: Osteoclast differentiation factor mediates an essential signal for bone resorption induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D₃, prostaglandin E₂, or parathyroid hormone in the microenvironment of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1998.; 246: 337-341.
56. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al., Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: A position statement from KDIGO, *Kidney Int*, 2006; 69: 1945- 1953
57. Ott SM et al. : Histomorphometric measurements of bone turnover, mineralization and volume. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 5151- 5156
58. Zitt E., Rosenkranz A., Neyer U.: Serologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie. *Nephro News* 2006; 4: 14- 21
59. G. Mayer: Renale Knochenerkrankung, *J für Mineralstoffwechsel* 2008; 15: 26-30
60. Kornak U, Mundlos S: Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am. J. Hum. Genet.* 2003; 73: 447–474.
61. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1–34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9–17
62. V.M. Brandenburg, J. Floege, 2009: Adynomie („low turnover“) renale Osteopathie. *Nephrologie* 4: 388- 394
63. A. Trombetta, C. Stoermann-Chopardb, S. Ferraria, Patrick Saudanb, T. Chevalleya, I. Binetb, B. Uebelhart, R. Rizzolia, P. Y. Martinb: Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. *Schweiz Med Forum* 2003; 11: 260- 266
64. M. Kraenzlin: Osteomalazie. *Schweiz Med Forum* 2003; 32/33: 754-763

65. V. Brandenburg, J. Floege: Adynamic bone disease- bone and beyond. *Nephrol Dial Transplant* plus 2009; 3: 135- 147
66. Monier- Faugere MC, Malluche HH: Trends in renal Osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 111- 120
67. Hutchison AJ, Moore PR: Low turnover bone disease. *Perit Dial Int* 1996; 16: 295- 299
68. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 1991; 325:544-550
69. W. H. Groth, F. A. Munding, J. Rasenack, L. Speidel, M. Olschewski, V. M. Exner P. J. Schollmeyer: Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995; 10: 2096-2100
70. Mitterbauer C., Oberbauer R.: Bone disease after Kidney transplantation. *Transplant International, European Soc of org transpl* 2008; 21:615-624
71. Brandenburg VM, Ketteler M, Fassbender WJ, et al. Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1066
72. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096
73. Gohel AR, AR Hand, and GA Gronowicz: Immunogold localization of beta 1- integrin in bone: effect of glucocorticoids and insulin-like growth factor I on integrins and osteocyte formation. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry : Official Journal of the Histochemistry Society* 1995; 43: 1085-96
74. Zahner M, Terzic F, Pacifici R: T-cells mediate a stimulatory effect of cyclosporin A on human osteoclastogenesis while immature osteoclast precursors are directly regulated by glucocorticoids. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S198.

75. Thiébaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P: Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 549-555.
76. A. Sessa, A. Esposito et. Al: Immunosuppressive agents and Bone Disease in Renal Transplant Patients with Hyperkalzämia. 2010; 42: 1148- 1155
77. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Bresson C, Fournier V, Bouhaddi M, et al.: No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746– 53.
78. Pietschmann P, Vychytil A, Woloszczuk W, Kovarik J. Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts: increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalization of kidney function. *Nephron* 1991; 59: 533–6.
79. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 160–6.
80. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I, Rozental R. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transplant* 1999; 4: 46–53.
81. D'Angelo A, Calo L, Giannini S, Carraro G, Bonfante L, Favaro S, Zaninotto M, Perin N, Di-Landro D, Rigotti P, Antonello A. Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients. *Clin Nephrol* 2000; 53: 19–22.
82. Koch-Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 342–6.
83. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–21.

84. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM et al.: K/DOQI- recommended intact PTH levels do not prevent low- turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 771- 777
85. Ferreira A, Frazao JM, Monier- Faugere MC et al.: Effects of Sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 405- 412
86. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, Malluche H, McCarthy JT, Massry SG, Mehls O, Salusky IB, Silver JM, Smogorzewski MT, Slatopolsky EM, McCann L. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558–65.
87. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroidmediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145–50.
88. Jehle PM: Das Syndrom der renalen Osteopathie. Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie. *Osteologie* 2008; 17: 125- 134
89. Jehle PM: High- turnover Osteodystrophie. *Nephrologe* 2009; 4: 395- 400
90. Lund RJ, Davies MR, Brown AJ, Hruska KA: Successful treatment of an adynamic bone disorder with bone morphogenetic protein- 7 in a renal ablation model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 395- 369
91. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–201.
92. Barnas U, Schmidt A, Seidl G, Kaider A, Pietschmann P, Mayer G: A comparison of quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis*

2001; 37: 1247 – 1252

93. Atsumi K., Kushida K., Yamazaki K., Shimizu S., Ohmura A., Inoue T.:
Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy Am J Kidney Dis 1999;
33: 287-293
94. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective
study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of
hemodialysis patients with fractures from those without fractures. Bone 1996; 19:
549–55.
95. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de
Vernejoul MC. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in
haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 2325–31.
96. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in
long-term hemodialysis patients: a metaanalysis. Am J Kidney Dis 2007; 49: 674–
81.
97. Haas M, Sulzbacher I: Histologische Diagnostik der renalen Osteodytsrophie.
Nephro Script 2006; 4: 6- 13
98. Parfitt A.M., Glorieux F. H., Kanis J. A., Malluche H., Meunier P. J., Ott S. M.,
Recker R: Bone Histomorphometry:standardization of nomenclature, symbols and
units. J Bone Miner Res 1987; 2: 595-610.
99. Glüer, C. C., Barkmann,R.: Osteodensitometrie versus Osteosonometrie für
Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose. Osteologie 2001 Band 10
suppl. 1.
100. Felsenberg D.: Diagnostik, Prävention und Therapie der Osteoporose in der Praxis.
MMW Fortsch.Med. 2004; 146:15-20
101. Krestan C : Verfahren zur Knochendichtemessung. Rheuma Plus 2004; 4.
102. Fischer M., Kempers B: Messverfahren zur Knochendichtebestimmung.

- Sandorama 1991; 4: 4- 10
103. Schneider P., Reiners Chr.: Quantitative Bestimmung der Knochenmasse: heutiger Stand und Fallstricke der Methoden, Med. Welt 1998; 49: 157-163
 104. Jamal, S.A., Gilbert J., Gordon C., Bauer D.C.: Cortical PQCT Measures are Associated With Fractures in Dialysis Patients, J o Bone a. Mineral Res. 21, 2006; 4: 543- 548
 105. Schneider P. et al.: Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemessmethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett, Z. Orthop. 1992; 130: 16-21
 106. Ezziddin S., Osteodensitometrie per DXA, <http://imsdd.med.unibonn.de/nuclearmedizin/osteodens1.html> Stand 3/01; abgerufen am 23.12.07
 107. Urakawa I et al.: Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. In: Nature 2006; 444: 770-774
 108. Drüeke TB, Prié D: Klotho spins the thread of life--what does Klotho do to the receptors of fibroblast growth factor-23 (FGF23)?. In: Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 1524-1526
 109. Keck AV, Pecherstorfer M: Knochenstoffwechsel bei malignen Erkrankungen. Journal für Mineralstoffwechsel 2003; 10: 6-11
 110. Lehmann G. et al.: Histomorphometrisch Klassifizierte Renale Osteopathie (ROD): Aussagefähigkeit der Knochenmineraldichte. Med Report Osteologie 2007; 3: 3
 111. Bartl R., Bartl C.: Osteoporose Manual. 2004; S. 55- 70
 112. Laan RF et al.: Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized controlled study. Ann Intern Med 1993; 119: 963–8

113. Pfeifer M, Minne HW, Pollähne W: Glukokortikoid-induzierte Osteoporose Pathophysiologie und Therapie. Journal für Mineralstoffwechsel 2001; 8: 4-46
114. Blake GM., Fogelman I: Interpretation of bone densitometry studies. Sem Nucl Med 1997; 27: 248- 260
115. Hermann WH: Stellenwert der Knochendichtemessverfahren Dual X-ray-Absorptiometrie (DXA) und quantitativer Ultraschall (QUS) bei entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern. INAUGURAL-DISSERTATION 2005; 1-139
116. Ringe JD: Calcium plus Vitamin D: Schlüsselrolle in der Osteoporosebehandlung. 2003; 45- 60
117. Grampp S, Dobnig H, Leb G, Willvonseder R: Leitlinien zur Anwendung densitometrischer Verfahren. Journal für Mineralstoffwechsel 2001; 8: 50-51
118. Greenspan SL., Maitland- Ramsey L., Ramsey E.: Classification of osteoporosis in the elderly is dependent on site-specific analysis. Calcif Tissue Int 1996; 58: 409-414
119. Grampp S, Steiner E: Osteoporose - die Sicht des Radiologen. Journal für Mineralstoffwechsel 1998; 5 :26-31
120. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollähne W. Osteoporose. Internist 2002; 43; 1430 – 52
121. Lehmann G., Ott U., Schütze J., Wolf G.: Knochenstoffwechselstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz. Osteologie 2010; 19: 1- 66)
122. Malluche HH, Mawad H, Monier- Faugere MC: The importance of bone health in end stage renal disease: out of the frying pan- into the fire? Nephrol Dial Transplant 2004: 19: i9-i13
123. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ et al.: Spectrum of renal bone disease in end- stage- renal failure patients not yet on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2003:

18: 1159- 116

124. Lehmann G., Stein G., Müller M., Schemer R., Ramakrishnan K., Goodman WG.: Specific measurement of PTH (1- 84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005; 68: 1206- 1214
125. Erben RG: Stangassinger M, Gärtner R: Skeletal effects of low-dose cyclosporin A in aged male rats: lack of relationship to serum testosterone levels. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 79-87
126. Vogel K.: Dissertation: Die Pyridinium- Crosslinks im Serum und Urin, das Prokollagen- I- Peptid (PICP) im Serum und das Telozeptid des Kollagen Typ I (NTX) im Urin als Marker des Knochenumbaus bei renaler Osteopathie. 2000; 1- 68
127. Schwarz C, Sulzbacher I, Oberbauer R: Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest* 2006; 36:13–22
128. Hinghofer-Szalkay G.
<http://user.meduni-graz.at/helmut.hinghofer-szalkay/XI.2.htm>, aktualisiert März 2011; abgerufen am 12.05.11.
129. Moll K-J., Moll M.: Anatomie: Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1. Elsevier, Urban&FischerVerlag, 18. Auflage 2005, S. 96

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

	adyname renale Knochenkrankheit
ARBD	
1.25 (OH) ₂ D ₃	1.25- Dihydroxycholecalciferol in pg/ml
25 (OH) D ₃	25- Hydroxycholecalciferol in ng/ml
AP	Alkalische Phosphatase in µmol/l*s
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral density
BMP- 7	bone morphogenetic protein 7
BSAP/Ostase	Knochenspezifische alkalische Phosphatase in µg/l
Ca	Kalzium in mmol/l
CKD	chronic kidney disease
CKD- MBD	chronic kidney disease- mineral and bone disorder
C-MFS	colony-stimulating factor 1 receptor
CNI	chronische Niereninsuffizienz
CSR	Kalzium- Sensing- Rezeptor
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
E	Estrogen
ES/BS	Eroded surface/ bone surface. Anteil der Howshipschen Lakunen an der Endostoberfläche in Prozent der Gesamtpongiosafläche (Gesamtresorptionsfläche) in %
FGF 23	Fibroblast- Growth- Factor 23
Ges. Femur	Gesamter Femur (gemessen wird der proximale Bereich)
GFR	glomeruläre Filtrationsrate in ml/min/1,73 m ²
GMCSF	granulocyte macrophage colony- stimulating factor
HTO	High- Turnover- Osteodystrophie
IGF	Insulin- like- growth- factor
IL 6-11	Interleukin 6-11

iPTH	intaktes Parathormon pg/ml
Kat K	Kathepsin K
KDOQI/KDIGO	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
Krea	Kreatinin in $\mu\text{mol/l}$
LTO	Low- Turnover- Osteodystrophie
LWS	Lendenwiebelsäule
M- CSF	Makrophagen- Colonie stimulating Factor
MAR	Mineral apposition rate. Mineralappositionsrate (Mineralappositionsleistung pro Tag) in $\mu\text{m/d}$
MCSF	macrophage colony- stimulating factor
MOF	milde Form der OF
MS/BS	Mineralizing surface/ bone surface. Anteil der mit Tetrazyklin markierten Endostoberfläche in %
MUD	Mixed uremic bone disease
NROP/non ROD	nicht renal bedingte Osteodystrophie
NT	Nierentransplantation
Ob.S/BS	Osteoblast covered surface/ bone surface. Anteil der osteoblastenbesetzten Oberfläche in % an der Gesamtoberfläche (aktives Osteoid)
Oc.S/BS	Osteoclast covered surface/ bone surface. Anteil osteoklastenbesetzter Oberfläche Howshipscher Lakunen in Prozent der Gesamtspongiosafläche in %
OF	Osteitis fibrosa
OM	Osteomalazie
OS/BS	Osteoid surface / bone surface. Anteil der Osteoidoberfläche in % der Spongiosaoberfläche
P	Phosphat in mmol/l
PGD	Prostaglandin E
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
ROD	renale Osteodystrophie
SD	Standartabweichung
SH	Schenkelhals
SHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus

T	Testosteron
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TMV	Klassifikation nach: Turnover, Mineralisation und Volumen
TNF	Tumornekrosefaktor
TNI	terminale Niereninsuffizienz
TRAP	Tartarte resistant alcalic phosphatase
Troch.	Trachanter major
VDR	Vitamin D- Rezeptor

Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1:	Abnahme der renalen Calcitriolsynthese mit Zunehmender Niereninsuffizienz und Ausbildung eines renalen Hyperparathyreoidismus.
Abbildung 2:	Mechanismen und Dauer des Remodellierungszyklus am Knochen.
Abbildung 3:	TMV- Klassifikation der renalen Osteodystrophie.
Abbildung 4:	Korrelation von iPTH und von Oc.S/BS%.(Osteoclast covered surface/ bone surface) in den drei Hauptdiagnosegruppen.
Abbildung 5:	Korrelationen für die Werte von iPTH und von ES/BS% (Eroded surface/ bone surface) in den 3 Hauptdiagnosegruppen CNI, TNI und NT dargestellt.
Abbildung 6:	Korrelationen für die Werte von alkalischer Gesamtphosphatase und von OS/BS% (Osteoid surface / bone surface) in den 3 Gruppen CNI, TNI und NT dargestellt.
Abbildung 7:	Korrelation für die Messwerte von alkalischer Gesamtphosphatase und von Ob.S/BS.%(Osteoblast covered surface/ bone surface) In den 3 Gruppen CNI, TNI und NT.
Abbildung 8:	Häufigkeitsverteilung der Werte für den T-Score der LWS

- (Lendenwirbelsäule) in den 3 Gruppen CNI, TNI und NT.
- Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung der T- Scores der LWS (Lendenwirbelsäule) in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
- Abbildung 10: Zusammenhang zwischen T- Score LWS und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).
- Abbildung 11: Zusammenhang zwischen den T- Scores am Schenkelhals und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).
- Abbildung 12: Zusammenhang zwischen den T- Scores am proximalen Femur (ges. Femur) und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).
- Abbildung 13: Zusammenhang zwischen den T- Scores am Trochanter major und OS/BS% (Osteoid surface / bone surface).

Verzeichnis der Tabellen

- Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der histologisch klassifizierten Form der ROD in den Diagnosegruppen.
- Tabelle 2: Konzentration der alkalischen Knochenphosphatase (Ostase).
- Tabelle 3: Konzentration der alkalischen Gesamtposphatase
- Tabelle 4: Konzentration des intakten Parathormons(iPTH)
- Tabelle 5: Konzentration von 1.25 Dihydroxycholecalciferol(1.25 OH₂)
- Tabelle 6: Konzentration von Osteocalcin
- Tabelle 7: Konzentration der alkalischen Gesamtposphatase in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
- Tabelle 8: Konzentration der Calcitriolwerte (1.25 OH₂) in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
- Tabelle 9: Konzentration des intakten Parathormons(iPTH) in den Gruppen OF, MOF, MUD, ARBD und NROP.
- Tabelle 10: Konzentration der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Ostase) in den Gruppen MOF, OF, MUD,

ARBD und NROP.

Tabelle 11:	Mittelwerte des T- Score- LWS in den Gruppen CNI, TNI und NT.
Tabelle 12:	Mittelwerte des T- Score- Schenkelhals in den Gruppen CNI, TNI und NT.
Tabelle 13:	Mittelwerte des T- Score- Femur gesamt in den Gruppen CNI, TNI und NT.
Tabelle 14:	Mittelwerte für den T- Score am Trochanter major in den Gruppen CNI, TNI und NT.
Tabelle 15:	Mittelwerte der T- Scores am Schenkelhals in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
Tabelle 16:	Mittelwerte der T- Scores am gesamten Femur in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
Tabelle 17:	Mittelwerte der T- Scores am Trochanter major in den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.
Tabelle 18:	Mittelwerte des T- Scores an der Lendenwirbelsäule in den Gruppen HTO und LTO
Tabelle 19:	Asymptotischen Signifikanz der T- Scores zwischen den Gruppen MOF, OF, MUD, ARBD und NROP.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes unterstützt haben: Herr Prof. Dr. med. habil. G. Stein, Frau OÄ Dr. med. G. Lehmann und Frau Dr. Hoyer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, einen in wesentlichen Anteilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Berlin, 18.12.2011

Franziska Mikolayzak

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. habil. G. Stein für die Anregung zu dieser Arbeit und die verständnisvolle, stetige und sehr hilfreiche Begleitung.

Bei Frau OÄ Dr. med. G. Lehmann bedanke ich mich für die geduldige Unterstützung und die Hilfe bei der Zusammenstellung und Einteilung der Patientenkollektive.

Frau Demmig bin ich für die nette Einweisung in die Arbeit mit dem QDR 4500A Hologic zu Dank verpflichtet.

Besonderer Dank gilt meinen Eltern, Großeltern und meinem Freund Sascha für die immerwährende Unterstützung, sowie meinem Sohn Marlin Leonard für sein liebevolles und aufmunterndes Wesen.

Berlin, 18.12.2011

Franziska Mikolayzak

Lebenslauf

Name: Franziska Mikolayzak
geboren am: 06.08.1982
Anschrift: Monumentenstrasse 28, 10965 Berlin
Familienstand: ledig, 1 Kind

9/89- 8/93 Besuch der 6. Grundschule in Suhl
9/93- 8/01 Besuch des Carl- Fiedler- Gymnasiums in Suhl
mit dem Abschluss Abitur

10/01- 11/08 Medizinstudium an der Friedrich- Schiller- Universität Jena
11/08 Abschluss des Studiums mit der Ärztlichen Prüfung
01/09- 10/11 Assistenzärztin Innere Medizin im HELIOS
Klinikum Blankenhain (inklusive 1½ Jahre Elternzeit)

Berlin, 18.12.11

Franziska Mikolayzak

